



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

Université Frères Mentouri – Constantine 1
معهد العلوم البيطرية
Institut des Sciences Vétérinaires

THESE DE DOCTORAT ES-SCIENCES

Spécialité : Biochimie

Option : Biochimie clinique et exploration fonctionnelle en
médecine vétérinaire

Intitulé

L'INFLUENCE DES PROBIOTIQUES SUR LE METABOLISME DU LAPIN

Présentée par

KADJA Louiza

Membres du jury

09/06/2022

Président BERERHI E.H.	Pr	Université Frères Mentouri Constantine 1
Directrice de thèse DIB A.L.	Pr	Université Frères Mentouri Constantine 1
Examineur MEKROUD.A.	Pr	Université Frères Mentouri Constantine 1
Examineur AYADI.O	MCA	Université Farhat Abbas Sétif 1
Examineur BENNOUNE.O	Pr	Université Batna 1
Invité d'honneur GAGAOUA.M	PhD	TEAGASC Dublin Irlande

Année universitaire 2021- 2022

Remerciements

Ce travail a pu être réalisé grâce à la grande vaillance du dieu le tout Puissant, qui m'adonnée la volonté et la patience, et à qui je dois les gracieux remerciements.

A Monsieur le président de jury, BERERHI EL HACENE

*Professeur à l'institut des sciences vétérinaires UFMCI
C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.
Veuillez, Cher maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect.*

A ma directrice de thèse Madame DIB AMIRA LEILA

*Professeure à l'institut des sciences vétérinaires UFMCI
Veuillez accepter mes profonds sentiments de respects et de reconnaissances, merci de m'avoir donné la chance de réaliser ce travail.
Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre modestie, avec lesquelles vous me recevez toujours.
Que Dieu le tout puissant vous préserve du mal et vous garde en bonne santé.*

Maprofonde gratitude à Monsieur MEKROUD ABD ESSALEM,

*Professeur à l'institut des sciences vétérinaires UFMCI
Votre participation à notre jury constitue pour nous un grand honneur.
Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration et notre profond respect.*

Mes sincères remerciements à Monsieur BENNOUNE OMAR

*Professeur à l'université de Batna
Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

Mes remerciements les plus sincères à Madame AYADI OUARDA

*Maître de conférences « A » à l'université de Sétif
Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury.
Chaleureux remerciements madame.*

Mon profond respect et remerciements à Monsieur GAGAOUA MOHAMMED

*Chercheur au centre TEAGASC, Dublin, Irlande
Qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté de participer comme invité d'honneur
Je ne pourrai certainement jamais vous exprimer suffisamment ma reconnaissance. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour l'aide précieuse que vous avez consacré à ce travail.*

*Nous tenons à remercier vivement Madame **LAKHDARA NEDJOUA**, Madame **TEKOUK FAIZA**, Madame **BOUAZIZ ASSIA** pour leur disponibilité, l'aide apportée et les conseils.*

*Nous tenons également à remercier tout le personnel de l'hôpital des Frères Meghlaoui de Mila en particulier Madame **BENAYECH OUASSILA**.*

*Nos remerciements les plus sincères vont Au Professeur **ESPIGARES Miguel** et au Dr. **ESPIGARES Elena**, A la mémoire de **MORENO Elena**, de l'Université de Grenade, Espagne.*

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participées de près ou de loin au bon déroulement des travaux de cette thèse.

DEDICACES

A mes chers parents

Pour l'affection dont ils m'ont toujours comblée et pour les sacrifices infinis qu'ils n'ont cessés de consentir, avec abnégation, Veuillez trouver à travers ce modeste travail, l'expression de mon amour et mon respect les plus sincères. Qu'ALLAH puisse vous accorder une longue vie pleine d'amour, de bonheur et de paix.

A mon cher mari

Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements permanents, tu m'as toujours accompagnée par ton affection et tes conseils.

Merci pour tout ce que tu m'as apportée au quotidien. Puisse dieu tout puissant te procurer santé, bonheur et prospérité.

A mes Sœurs et mon Frère

Avec tous mes vœux de réussite et de bonheur, avec tout mon attachement et ma tendresse.

A mes enfants

Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous mes adorables, j'estime que votre présence dans ma vie, est le meilleur cadeau que je pourrais jamais avoir.

A toute la famille KADJA, HAMOUDA et SIARI

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez toujours offert.

A la mémoire de

*Mon grand-père paternel MOSTAFA, et maternel IBRAHIM et ma grand-mère paternelle FATIMA. Ainsi que mon amie intime BENCHIHEUB MOUNA
Que Dieu les accueille dans son vaste paradis*

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	I
Liste des tableaux.	IV
Liste des figures	V
INTRODUCTION.....	1

PARTIE 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Données générales sur le lapin

I.1. Généralités sur le lapin.....	4
I.2. Systèmes d'élevage en cuniculture.....	5
I.2.1. La cuniculture traditionnelle.....	5
I.2.2. La cuniculture intermédiaire.....	5
I.2.3. La cuniculture professionnelle ou commerciale.....	5
I.3. La cuniculture en Algérie.....	5
I.4. Bases anatomiques et physiologiques de l'appareil digestif du lapin.....	6
I.4.1. La cavité buccale.....	6
I.4.2.L'anatomie et la digestion dans l'estomac et l'intestin grêle.....	7
I.4.3. Le cæcum.....	7
I.4.4. Le côlon	9
I.4.5. La cæcotrophie.....	9
I.5. Principes généraux sur la nutrition cunicole.....	11
I.5.1. Besoins en énergie.....	11
I.5.2. Besoins en protéines.....	12
I.5.3. Besoin en fibres alimentaires.....	12
I.5.4. Besoins en minéraux et en vitamines.....	12
I.5.5. Les besoins en eau.....	13

CHAPITRE II : Données générales sur les profils hématologiques, biochimiques et ioniques du lapin

II.1. Les paramètres hématologiques.....	14
II.1.1. Globules rouges ou érythrocytes.....	14
II.1.2. L'hémoglobine.....	15
II.1.3. L'hématocrite.....	16
II.1.4. Globules blancs ou leucocytes	16
II.1.4.1. Les mononucléaires ou agranulocytes.....	16
II.1.4.2. Les polynucléaires ou granulocytes.....	17
II.1.5. Hémogramme ou Numération- Formule Sanguine (NFS).	18
II.1.5.1. Méthodes analytiques.....	18
II.2. Les paramètres biochimiques	20
II.2.1. Le glucose.....	20
II.2.2. Les protéines totales.....	20
II.2.3.L'albumine.....	21
II.2.4. Les triglycérides.....	22
II.2.5. Le cholestérol total.....	22
II.2.6. L'urée.....	23

II.2.7. La créatinine	24
II.2.8. L'ALAT.....	24
II.2.9. L'ASAT.....	24
II.3. Les paramètres ioniques.....	25
II.3.1. Les ions monovalents.....	25
II.3.1.1. Le sodium.....	25
II.3.1.2. Le potassium	26
II.3.2. Les ions bivalents.....	26
II.3.2.1. Le calcium.....	26
II.3.2.2. Le fer.....	27
II.3.3. Les ions pentavalents.....	28
II.3.3.1. Le phosphore.....	28

CHAPITRE III : Données générales sur le microbiote intestinal

III.1. Définition du microbiote.....	30
III.2. Composition du microbiote intestinal.....	30
III.2.1. Description des principaux phylums.....	32
III.2.1.1. Les Firmicutes.....	32
III.2.1.2. Les Bactéroidetes.....	33
III.2.1.3. Les Actinobactéries.....	33
III.2.1.4. Les Protéobactéries.....	33
III.2.1.5. Autres phylums.....	33
III.3. Interactions microbiote-hôte : fonctions du microbiote intestinal.....	33
III.3.1. Fonction immunitaire.....	34
III.3.2. Fonction défensive.....	35
III.3.3. Développement et maturation du tractus digestif	35
III.3.4. Fonctions métaboliques.....	35
III.3.4.1. Métabolisme des glucides.....	36
III.3.4.2. Le métabolisme des lipides.....	37
III.3.2.3. Le métabolisme des protéines.....	38
III.3.2.4. La synthèse de vitamines et l'absorption des ions.....	38
III.3.2.5. Le métabolisme des xénobiotiques et des hormones stéroïdiens.....	39
III.4. Relation entre le microbiote et les pathologies.....	40
III.4.1. L'obésité et le syndrome métabolique.....	40
III.4.2. Le diabète.....	41
III.4.3. La dysbiose intestinale liée à la prise d'antibiotiques.....	42
III.5. Modulation du microbiote intestinal.....	43
III.5.1. Les probiotiques.....	43
III.5.1.1. Historique.....	43
III.5.1.2. Définition.....	44
III.5.1.3. Mécanismes d'actions des probiotiques.....	44
III.5.1.4. Les principaux micro-organismes probiotiques.....	45
III. 5.1.5. Les critères de sélection des probiotiques.....	47
III.5.1.6. Le rôle des probiotiques dans le traitement et la prévention de certaines pathologies	47
III.5.2. L'utilisation des probiotiques chez le lapin.....	51
III.6. Les méthodes d'analyses du microbiote intestinal.....	52

III.6.1. Les méthodes traditionnelles par culture.....	52
III.6.2. Les méthodes moléculaires	53
III.6.2.1. Les méthodes qualitatives.....	54
III.6.2.2. Les méthodes quantitatives et de séquençage.....	54
III.6.3. Utilisation des techniques d'identification du microbiote intestinal chez le lapin...	56

PARTIE 2

ETUDE EXPERIMENTALE

I. Objectifs de l'étude.....	59
II. Matériel et Méthodes.....	60
II.1. Expérimentation 1 : introduction des probiotiques aux lapins sains.....	60
II.1.1. Lieu de l'étude.....	60
II.1.1.1. Bâtiment d'élevage.....	60
II.1.1.2. Cages.....	60
II.1.1.3. Entretien de l'élevage.....	61
II.1.2. Période de l'expérimentation.....	61
II.1.3. Animaux	61
II.1.3.1. Provenance des animaux, race et âge	61
II.1.3.2. Critères de choix des animaux.....	61
II.1.4. Alimentation et abreuvement.....	62
II.1.5. Probiotiques.....	62
II.1.6. Répartition des lots et protocole expérimentale	63
II.1.7. Mesures biologiques.....	64
II.1.7.1. Prélèvements sanguins.....	64
II.1.7.2. Méthodes d'analyses.....	65
II.1.7.3. Les mesures des paramètres zootechniques.....	67
II.2. Expérimentation 2 : Induction du diabète et utilisation des probiotiques.....	70
II.2.1. Période de l'expérimentation.....	70
II.2.2. Animaux.....	70
II.2.3. Alimentation.....	70
II.2.4. Induction du diabète.....	70
II.2.4.1. Préparation et administration de la solution de saccharose et de l'huile de noix de coco.....	71
II.2.4.3. Répartition des lots.....	72
II.2.5. Mesures biologiques.....	74
II.2.5.1. Prélèvements sanguins	74
II.2.5.2. Analyses biochimiques	74
II.2.6. Mesures morphométriques.....	75
II.2.6.1. Le poids	75
II.2.6.2. La longueur, la hauteur et la circonférence abdominale.....	75
II.3. Traitement statistique des résultats.....	77

Expérimentation1 : Effets des probiotiques sur quelques paramètres biochimiques, ioniques, hématologiques et sur le poids, des lapins sains

I.1. Résultats & Discussion.....	79
I.1.1. Paramètres biochimiques.....	79
I.1.1.1. Glucose à jeun (GLU)	81
I.1.1.2. Profil lipidique.....	84
I.1.1.3. Protéines totales (PT) et Albumine (ALB).....	90
I.1.1.4. Urée (URE) et Créatinine (CREA).....	94
I.1.1.5. Alanine aminotransférase (ALAT) et Aspartate aminotransférase (ASAT).....	97
I.1.2. Paramètres ioniques.....	100
I.1.2.1. Fer (Fe).....	102
I.1.2.2. Calcium (Ca) et Phosphore (P).....	104
I.1.2.3. Sodium (Na) et Potassium (K).....	108
I.1.3. Paramètres hématologiques	111
I.1.3.1. Globules rouges.....	114
I.1.3.2. Hémoglobine.....	115
I.1.3.3. Hématocrite.....	116
I.1.3.4. Globules blancs.....	120
I.1.3.5. Lymphocytes (LYMPHO±).....	121
I.1.3.6. Monocytes.....	122
I.1.3.7. Neutrophiles	122
I.1.3.8. Eosinophiles.....	124
I.1.3.9. Basophiles	125
I.1.4. Paramètres zootechniques.....	128
I.1.4.1. Poids corporel.....	129
I.1.4.2. Gain du poids.....	131
I.1.4.3. Consommation Moyenne Quotidienne (CMQ)	131
I.1.4.4. Le Gain Moyen Quotidien du poids (GMQ).....	132
I.1.4.5. Indice de consommation.....	132

Expérimentation2: Effets des probiotiques sur les valeurs de quelques paramètres biochimiques et morphométriques des lapins après induction du diabète

II.1. Résultats & Discussion.....	137
II.1.1. Paramètres biochimiques.....	137
II.1.1.1. Glucose à jeun, Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et hémoglobine glyquée (HbA1C).....	137
II.1.1.2. Profil lipidique, Protéines totales, Albumine, Urée, Créatinine.....	150
II.1.1.3. ALAT, ASAT, Rapport ASA/ALAT, PAL et GGT.....	170
II.1.2. Paramètres morphométriques.....	182
II.1.3.1. Poids corporel.....	176
II.1.3.2. Longueur.....	188
II.1.3.3. Hauteur.....	187
II.1.3.4. Circonférence abdominale (CA).....	189
II.1.3.5. Rapport circonférence abdominale/longueur (CA/L).....	190
II.1.3.6. Indice de Masse Corporelle (IMC).....	191

II.1.4.Le Régime riche en saccharose et en lipides pour l'induction du diabète et du syndrome métabolique	196
II.1.5. Influence des probiotiques sur le syndrome métabolique.....	197
DISCUSSION GENERALE.....	200
CONCLUSION GENERALE.....	204
RECOMMANDATIONS & PERSPECTIVES.....	206
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	208
ANNEXES	
ARTICLE SCIENTIFIQUE	
RESUMES	

Liste des abréviations

-AGCC	Acides gras de courtes chaînes
-AGV	Acides gras volatils
-ALAT	Alanine aminotransférase
-ALB	Albumine
-ASAT	Aspartate aminotransférase
-ATP	Adénosine triphosphate
-BA	Groupe traité par <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> BB-12
-BAM	Lot malade et traité par <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> BB-12 à l'âge de 5 semaines
-BAM+	Lot malade et traité par <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> BB-12 à l'âge de 13 semaines
-BASO	Nombre absolu de basophiles
-Ca	Calcium
-CA	Circonférence abdominale
-CE-SSCP	Polymorphisme de conformation des simples brins par électrophorèse capillaire
-CREA	Créatinine
-CT	Cholestérol total
-DGGE	L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant
-EO	Nombre absolu d'éosinophiles
-FAO	The Food and Agriculture Organisation
-Fe	Fer
-FISH	L'hybridation in situ en fluorescence
-FNS	Numération-Formule Sanguine
-GB	Globules blancs
-GGT	Gamma glutamyl transférase
-GLU	Glucose à jeun
-GR	Globules rouges
-Hb	Hémoglobine
-HbA1c	Hémoglobine glyquée
-HDL	Lipoprotéines de haute densité
-HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
-Ht	Hématocrite
-ID%	Pourcentage d'identité de séquences
-IMC	Indice de masse corporelle
-ITELV	Institut Technologique d'Élevage
-J0	Jour 0
-J15	15 jours
-J30	30 jours
-J45	45 jours
-J60	60 jours
-K	Potassium
-Kcal	Kilocalories
-LDL	Lipoprotéines de basse densité
-LR	Groupe traité par <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG

-LRM	Lot malade et traité par <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG à l'âge de 5 semaines
-LRM+	Lot malade et traité par <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG à l'âge de 13 semaines
-LYMPHO	Nombre absolu de lymphocytes
-MetS	Syndrome métabolique
-MONO	Nombre absolu de monocytes
-Na	Sodium
-NEUT	Nombre absolu de neutrophiles
-OMS	Organisation Mondiale de la Santé
-OTU	Unité taxonomique opérationnelle
-P	Phosphore
-PCR	Polymérisation en chaîne réactionnelle
-PAL	Phosphatase alcaline
-PT	Protéines totales
-Qpcr	PCR en temps réel
-S12	12 semaines
-S24	24 semaines
-SB	Groupe traité par <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745
-SBM	Lot malade et traité par <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 à l'âge de 5 semaines
-SBM+	Lot malade et traité par <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 à l'âge de 13 semaines
-T	Témoin
-TG	Triglycérides
-TM	Témoin Malade
-TRFLP	Le polymorphisme de longueur des fragments de restriction
-TS	Témoin Sain
-UFC	Unité formant de colonies
-URE	Urée

Tableaux	Liste des tableaux	Pages
Tableau 1	Performances moyennes et coût énergétique des protéines produites sous forme de carcasse par différentes espèces animales	4
Tableau 2	Mécanismes d'action des probiotiques sur les cellules de l'intestin humain	45
Tableau 3	Critères de sélection des probiotiques à application intestinale	47
Tableau 4	Effets positifs des probiotiques sur la santé	51
Tableau 5	Poids des lapins à Jour 0, avant le début du traitement par les probiotiques	62
Tableau 6	Composition chimique estimée de l'aliment granulé (% du brut)	62
Tableau 7	Les trois probiotiques utilisés dans l'expérimentation	63
Tableau 8	Apport quotidien moyen de solution de saccharose (g) chez les huit groupes des lapins durant les vingt quatre semaines de l'expérimentation	72
Tableau 9	Les paramètres biochimiques des lapins sains dans l'expérimentation 1	80
Tableau 10	Comparaison des moyennes des paramètres biochimiques entre les quatre groupes (test de Tukey)	81
Tableau 11	Les paramètres ioniques des lapins sains dans l'expérimentation 1	101
Tableau 12	Comparaison des moyennes des paramètres ioniques entre les quatre groupes (test de Tukey)	102
Tableau 13	Les paramètres hématologiques des lapins sains dans l'expérimentation 1	112
Tableau 14	Comparaison des moyennes des paramètres biochimiques entre les quatre groupes (test de Tukey)	113
Tableau 15	Résultats de quelques paramètres zootechniques des lapins sains dans l'expérimentation 1	128
Tableau 16	Comparaison des moyennes des paramètres zootechniques entre les quatre groupes (Test de Tukey)	129
Tableau 17	Paramètres glucidiques des lapins dans l'expérimentation 2	138
Tableau 18	Comparaison des résultats des paramètres glucidiques des huit lots de lapins par le test de Tukey	140
Tableau 19	Les paramètres biochimiques des lapins durant l'expérimentation 2	151
Tableau 20	Comparaison des résultats des paramètres biochimiques des huit lots de lapins par le test de Tukey	153
Tableau 21	Valeurs de quelques enzymes des huit lots de lapins dans l'expérimentation 2	171
Tableau 22	Comparaison des résultats de quelques enzymes des huit lots de lapins par le test de Tukey	173
Tableau 23	Paramètres morphométriques des huit lots de lapins dans l'expérimentation 2	183
Tableau 24	Comparaison des moyennes des paramètres morphométriques des huit lots de lapins par le test de Tukey	185

Figures	Liste des figures	Pages
Figure 1	Vue de l'implantation des dents chez le lapin	6
Figure2	Le transit du bol alimentaire dans les différents segments du tube digestif du lapin	9
Figure 3	Aspect macroscopique des caecotrophes (à gauche) et des selles dures (à droite) d'un lapin	11
Figure 4	Réaction biochimique de l'ALAT	24
Figure 5	Réaction biochimique de l'ASAT	25
Figure 6	Composition des microbiotes digestifs de la vache, du poulet, du lapin et du porc	31
Figure 7	Composition dumicrobiote digestif de l'homme	32
Figure 8	Chaîne trophique de la dégradation des polysides	37
Figure 9	Principales fonctions du microbiote intestinal vis-à-vis de l'hôte	39
Figure 10	Régions hypervariables de la structure secondaire de l'ARNr16S d' <i>E.coli</i>	54
Figure 11	Protocole de l'expérimentation 1	69
Figure 12	Protocole de l'expérimentation2	76
Figure 13	Variations du taux du glucose plasmatique à jeune (g/L) A) Dans le temps ; B)Selon les groupes ;C) Selon le sexe	82
Figure14	Variations du taux du cholestérol total plasmatique(g/L) A) Dans le temps; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) interaction Groupe x Sexe	85
Figure 15	Variations du taux plasmatique de l'HDL(g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	86
Figure 16	Variations du taux plasmatique des triglycérides(g/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	81
Figure 17	Variations du taux plasmatique des protéines totales (g/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	91
Figure 18	Variations du taux plasmatique de l'albumine (g/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	92
Figure 19	Variations du taux plasmatique de l'urée (g/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	95
Figure 20	Variations du taux plasmatique de la créatinine (mg/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	96
Figure 21	Variations du taux plasmatique de l'ALAT (UI/L) A)Dans le temps ; B)Selon les groupes ; C) Selon le sexe	98
Figure 22	Variations du taux plasmatique de l'ASAT(UI/L) A)Dans le temps ; B)Selon les groupes ; C) Selon le sexe	99
Figure 23	Variations du taux plasmatique du fer (mg/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ;D) Interaction Groupe x Sexe	103
Figure 24	Variations du taux plasmatique du calcium (mg/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ;D) Interaction Groupe x Sexe	105
Figure 25	Variations du taux plasmatique du phosphore (mg/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	106
Figure 26	Variations du taux plasmatique du sodium (mmol/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	109
Figure 27	Variations du taux plasmatique du potassium (mmol/L) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	109
Figure 28	Variations du nombre de globules rouges ($10^6/\mu\text{L}$) A)Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	114

Figure 29	Variations du taux d'hémoglobine (g/dL) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe	116
Figure 30	Variations de l'hématocrite (%) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	117
Figure 31	Variations du nombre des globules blancs ($10^3/\mu\text{L}$) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	120
Figure 32	Variations du nombre des lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Sexe	121
Figure 33	Variations du nombre des monocytes ($10^3/\mu\text{L}$) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	122
Figure 34	Variations du nombre des neutrophiles ($10^3/\mu\text{L}$) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps E) Interaction Groupe x Sexe	123
Figure 35	Variations du nombre d'éosinophiles ($10^3/\mu\text{L}$) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	124
Figure 36	Variations du nombre de basophiles ($10^3/\mu\text{L}$) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	125
Figure 37	Variations du poids corporel (g) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) interaction Temps x Sexe	130
Figure 38	Variations du poids corporel (g) des quatre groupes, dans le temps et les résultats des trois effets étudiés et leurs interactions	131
Figure 39	Les variations selon le groupe de : A) Gain de poids ; B) Consommation moyenne quotidienne ; C) Gain moyen quotidien du poids ; D) Indice de consommation	133
Figure 40	Variations du taux de glucose à jeun (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	142
Figure 41	Variations des niveaux de la glycémie après le test de l'HGPO chez les huit lots de lapins (g/L)	144
Figure 42	Variations du taux de l'hémoglobine glyquée (%) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	146
Figure 43	Variations du taux plasmatique du cholestérol total (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe ; E) Interaction Sexe x Temps	155
Figure 44	Variations du taux plasmatique de l'HDL (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	157
Figure 45	Variations du taux plasmatique de l'LDL (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	158
Figure 46	Variations du taux plasmatique des triglycérides (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	159
Figure 47	Variations du taux plasmatique des protéines totales (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	164

Figure 48	Variations du taux plasmatique de l'albumine (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	165
Figure 49	Variations du taux plasmatique de l'urée (g/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	167
Figure 50	Variations du taux plasmatique de la créatinine (mg/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	168
Figure 51	Variations de l'activité enzymatique de l'ALAT (UI/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	174
Figure 52	Variations de l'activité enzymatique de l'ASAT (UI/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe D) Interaction Groupe x Temps	175
Figure 53	Variations du rapport ASAT/ALAT A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe	177
Figure 54	Variations de l'activité enzymatique de la PAL (UI/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	178
Figure 55	Variations de l'activité enzymatique de la GGT (UI/L) A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps	179
Figure 56	Variations du poids corporel (g) A) Dans le temps ; B) selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Sexe x Temps	187
Figure 57	Variations de la longueur (cm) : A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	188
Figure 58	Variations de la hauteur (cm) : A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	189
Figure 59	Variations de la circonférence abdominale (cm) : A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	190
Figure 60	Variations du rapport CA/L: A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe	191
Figure 61	Variations de l'IMC (kg/m ²) : A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe	193

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La flore intestinale ou le microbiote, représente une énorme biomasse possédant de très nombreuses fonctions biologiques indispensables pour le maintien de la vie de l'hôte (**Corthier et al., 2007**). Ainsi, la composition microbienne intestinale est unique pour chaque individu, bien que plus de 95 % puissent être attribués à quatre principaux phylums dont : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria (**Shreiner et al., 2015**). Ces dernières années, les recherches se sont concentrées sur l'axe intestin-cerveau et sur le rôle possible joué par le microbiote intestinal, dans la modulation de la morphologie et de la fonction cérébrale de la naissance à la vieillesse. Pour cela, le microbiote a été proposé comme « un deuxième cerveau » (**Calvani et al., 2018**). En outre, en raison de son important contenu génomique et de son complément métabolique, ce dernier offre une gamme de propriétés qui peuvent interagir d'une manière bénéfique avec l'hôte. Ses rôles les plus importants consistent à aider dans le maintien, de l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale et de la santé digestive des animaux et des humains et de fournir des nutriments et/ou de protéger contre les agents pathogènes (**Krieg et al., 2010**). Aussi, l'interaction entre le microbiote et le système immunitaire muqueux est cruciales pour le bon fonctionnement immunitaire et certaines bactéries de la flore intestinale sont capables de synthétiser quelques vitamines qui ne sont pas ou sont peu, synthétisées par leur hôte (**Calenge et al., 2014**). D'autre part, plusieurs facteurs pourraient influencer la composition de cet écosystème tel que le type alimentaire, l'âge de l'hôte, le sexe, l'environnement, le climat, le stress et l'activité physique (**Mäkivuokko et al., 2010**).

Dans la dernière décennie, l'application d'approches métagénomiques et métabolomiques a considérablement fait progresser la compréhension des mécanismes liant la composition du microbiote intestinal et son influence sur la santé (**Thursby & Juge, 2017**), il semblerait que ce dernier soit associé à des maladies métaboliques comme, le diabète (**Alam et al., 2011; Amar et al., 2011; Firouzi et al., 2013**), le syndrome métabolique (**Vemuri et al., 2018**) et l'obésité (**Muscogiuri et al., 2019**). De ce fait, un déséquilibre de l'abondance de certains phylums intestinaux chez les patients ou les modèles animaux peut provoquer de nombreuses maladies (**Akaza, 2012**).

Compte tenu de l'implication d'une microflore équilibrée dans la santé de l'hôte, l'idée de moduler d'une façon positive le microbiote afin de lutter contre certaines maladies digestives ou métaboliques ainsi que de répondre aux objectifs de l'élevage, a été l'objectif de

nombreuses études (**Deplancke & Gaskins, 2001; Gogineni et al., 2013; Frayssinhes, 2017**). Cette modulation consiste essentiellement à l'administration de micro-organismes vivants appelés désormais probiotiques (**Rogel-Gaillard, 2014**). Selon les experts de la FAO et de l'OMS, les probiotiques sont définis comme étant des souches vivantes de micro-organismes strictement sélectionnés qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un avantage sanitaire à l'hôte (**Food & Group, 2002**). Ces derniers font l'objet, à l'heure actuelle, de nombreuses études humaines et animales quant à leur efficacité dans la prévention de certaines maladies associées à un microbiote dysbiotique (**Cavallini et al., 2009; Cheng et al., 2011; Barssotti et al., 2021**) ou à l'amélioration de l'état sanitaire et de la rentabilité des animaux d'élevage (**Xu et al., 2019; Alayande et al., 2020**).

Par conséquent, l'utilisation des modèles animaux est un outil puissant pour mieux comprendre l'influence des différentes souches de probiotiques sur la physiologie et de déterminer leurs mécanismes d'action (**Choi et al., 2016; Zhao et al., 2017; Dehkohne et al., 2019; Ding et al., 2021; Dwyer et al., 2021**). Ces modèles peuvent permettre d'améliorer l'état des connaissances sur la modulation du microbiote par les probiotiques et leurs liens avec l'amélioration du contrôle glycémique et du syndrome métabolique (**Arias-Mutis et al., 2017; Aron-Wisnewsky et al., 2022**). En outre, le choix d'un modèle animal pour la recherche biomédicale doit être basé sur de nombreux critères englobant une grande variété de facteurs. Les premières considérations comprennent la pertinence (analogie) du modèle par rapport au processus physiologique étudié chez l'humain, les données de base disponibles sur le modèle, le degré de généralisation des données obtenues, la faisabilité et la facilité de manipulation expérimentale, les complications possibles et la morbidité, le coût et la disponibilité de l'animal spécifique, sans omettre les implications éthiques associées à l'utilisation des animaux dans la recherche biomédicale (**El Hakam, 2016**). Néanmoins, dans les travaux *in vivo*, les chercheurs utilisent dans l'ensemble des rats, des souris et des porcs, pour tester l'influence de certaines souches de probiotiques soit sur des animaux sains ou bien sur des animaux ayant développé un diabète ou/et syndrome métabolique. En revanche, l'utilisation du lapin est relativement rare par rapport aux autres animaux, bien qu'il puisse offrir plusieurs avantages dans les recherches *in vivo*, comme sa flexibilité, tout en évitant certaines difficultés rencontrées avec les grands modèles tels que le porc, surtout que le lapin a un métabolisme du cholestérol semblable à celui de l'être humain (**Waqar et al., 2010**). De même, les lapins, en tant qu'herbivores, sont très sensibles aux graisses alimentaires, ils peuvent donc rapidement développer une hyperlipidémie.

Il a été rapporté que ces derniers, lorsqu'ils sont nourris avec un régime riche en graisses, présentent des changements hémodynamiques et neurohumoraux similaires à ceux des humains obèses (**Fan & Watanabe, 2000; Zarzoso et al., 2014**).

Ainsi, l'objectif de notre étude est de déterminer et de comparer l'effet de trois souches de probiotiques dont *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, sur des lapins sains et des lapins malades, ayant développé un diabète de type 2 et un syndrome métabolique.

Ce manuscrit s'articule en deux parties, une revue bibliographique divisée en trois chapitres, qui apportent des données générales sur l'espèce cunicole, sur quelques paramètres hématologiques, biochimiques et ioniques des lapins, ainsi que des données sur le microbiote intestinal et son rôle dans le développement de certaines pathologies et enfin l'utilisation des probiotiques dans le traitement et la prévention de certains désordres métaboliques.

La deuxième partie constituée de l'étude expérimentale, est scindée en deux chapitres :

-Le premier chapitre, comprend la première partie expérimentale, qui consiste à déterminer l'effet de trois souches de probiotiques, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et leur temps d'administration, sur les paramètres hématologiques, biochimiques et ioniques, ainsi que leurs effets sur le poids corporel et sur quelques paramètres zootechniques, chez les lapins sains.

-Le deuxième chapitre comprend la deuxième étude expérimentale, qui consiste à induire grâce à un régime riche en saccharose et en lipides, un diabète de type 2, associé à un syndrome métabolique et d'évaluer l'efficacité de ce régime et ensuite d'étudier l'effet des trois souches de probiotiques précitées, administrées aux lapins malades à différents âges, sur quelques paramètres biochimiques et morphométriques.

PARTIE 1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

Données générales sur le lapin

I.1. Généralités sur le lapin

Le lapin européen *Oryctolagus cuniculus*, du grec *Oruktês* = fouisseur et *Lagôs* = lièvre, est une espèce de mammifères lagomorphes de la famille des Léopridés (Lebas, 2000). Ainsi, il a été longtemps utilisé comme animal de laboratoire, mais à partir des années soixante, l'INRA (France) a mis en œuvre un programme de recherche sur la zootechnie du lapin afin de développer cet élevage (Lebas & Colin, 2000). En effet, cette espèce est réputée pour sa croissance rapide et sa productivité appréciable qui fait qu'une lapine peut donner 9 à 11 lapereaux par portée, soit 53 lapereaux/an (Coutel et, 2013). De plus, le lapin peut être élevé pour 3 grands types de productions dont la viande (race Californienne ou Néo-Zélandaise), la fourrure (race Rex) et le poil (race Angora) et aussi comme animal de compagnie (Chinchilla) ou animal de laboratoire. Effectivement, les qualités nutritionnelles et diététiques de la viande de lapins sont reconnues. Cette dernière est riche en protéines et pauvre en cholestérol, riche en minéraux mais pauvre en sodium et constitue une bonne source d'oméga 3 (Tableau 1) (Combes, 2004).

Tableau1 : Performances moyennes et coût énergétique des protéines produites sous forme de carcasse par différentes espèces animales (Garreau, Gilbert, et al., 2015)

Espèces	Nombre de jeune produits /femelle/an	Poids vif de femelle productrice (kg)	Poids vif à l'abattage (Kg)	Rendement à l'abattage (%)	Gain de poids quotidien (g)	Teneur en graisse de la carcasse (%)	Kilocalorie alimentaire/g de protéine consommable (g/Kcal)
Poulet de chaire	100	5	2	63	31	13	80
Dindon	60	10	10,1	79	65	13	87
Lapin	40	4,5	3,2	60	32	6,8	105
Porc	12	170	100	73	540	32	151
Ovins (viande)	1,4	70	50	50	220	36	427
Bovins (viande)	0,8	500	475	61	950	32	442
Bovin (lait)	0,8	500	475	61	950	32	184

I.2. Systèmes d'élevage en cuniculture

L'élevage des lapins peut être classé selon trois grands types :

I.2.1. La cuniculture traditionnelle

Elle est constituée par des élevages de petites tailles (moins de 10 femelles) et, est conduite le plus souvent en colonies et alimentée avec des herbes et des sous-produits domestiques, utilisant des méthodes extensives. Ce système d'élevage est particulièrement dominant en milieu rural dans les pays d'Afrique du nord (**Cherfaoui-Yami, 2015; Saidj et al., 2013**).

I.2.2. La cuniculture intermédiaire

Dans ce type de cuniculture, les tailles d'élevage varient de 8 à 100 femelles et, est à vocation vivrière et commerciale (**Colin & Lebas, 1994**). Ces élevages utilisent des méthodes semi-intensives. Ainsi, la plus grande partie des aliments est produite par l'éleveur, cependant l'aliment commercial est également utilisé (**Lakabi, 2010**). Selon **Lebas, (2000)**, ce type d'élevages se trouve aussi bien en milieu rural qu'en milieu périurbain, voir nettement urbain.

I.2.3. La cuniculture professionnelle ou commerciale

Elle est composée d'élevages de grandes tailles (plus de 100 femelles), utilisant des techniques rationnelles. Les animaux sont élevés dans des bâtiments plus au moins clos et ventilés artificiellement et sont chauffés en hiver et refroidis en été. De plus, ils sont nourris avec un aliment concentré complet constitué de granulés. Ces derniers en plus de l'eau de boisson, sont distribués dans toutes les cages par des systèmes automatiques (**Lebas, 2000**).

I.3. La cuniculture en Algérie

Les populations locales de lapins se caractérisent par une adaptation aux conditions alimentaires et climatiques algériennes et ont une résistance avérée à certaines maladies. Cette population locale est utilisée par les élevages familiaux, bien adaptée au milieu, grâce notamment à une faible sensibilité à la chaleur, mais elle sont trop légères et peu productives (**Zerrouki et al., 2005**). D'autre part, afin de développer la cuniculture en Algérie, un programme de recherche a été initié en 2003, pour la création d'une lignée synthétique au niveau de l'ITELV de Baba Ali en collaboration avec la SAGA de l'INRA de Toulouse. Cette lignée est issue d'un croisement entre la population locale et les mâles d'une souche de l'INRA (INRA2066), plus lourde et plus productive (**Gacem & Bolet, 2005; Gacem et al., 2008**). Par ailleurs, malgré ces efforts, la productivité des élevages modernes reste faible (27

CHAPITRE I

lapereaux vendus par an) (Zerrouki et al., 2005). De plus, cette productivité médiocre est due à une mauvaise maîtrise de la reproduction, du renouvellement et de la gestion de l'élevage. En effet, ces faibles performances peuvent être liées aussi à un manque de professionnalisme, de technicité des éleveurs et à une mauvaise qualité des facteurs de production (animaux reproducteurs, aliments et bâtiments) (Lakabi-Ioualitene et al., 2008). Il est à noter que les données sur la production de viandes de lapins sont absentes des statistiques nationales. Ainsi, les chiffres présentés ne sont que des estimations évaluées sur terrain par les auteurs (Bouguerra, 2012).

I.4. Bases anatomiques et physiologiques de l'appareil digestif du lapin

I.4.1. La cavité buccale

La bouche du lapin présente des dents profondément insérées dans la mâchoire (sans racines). Aussi, la croissance de toutes les dents est continue durant toute la vie de l'animal. De plus, il existe une deuxième paire d'incisives à la mâchoire supérieure, dissimulée derrière la première paire qui distingue les lagomorphes de l'ordre des rongeurs. Sa formule dentaire est de $I : 2/1 \ C : 0/0 \ PM : 3/2 \ M : 3/3$ (Figure 1). En outre, les glandes salivaires sont bien développées (parotide, mandibulaire, sublinguale) (Kimsé et al., 2008).

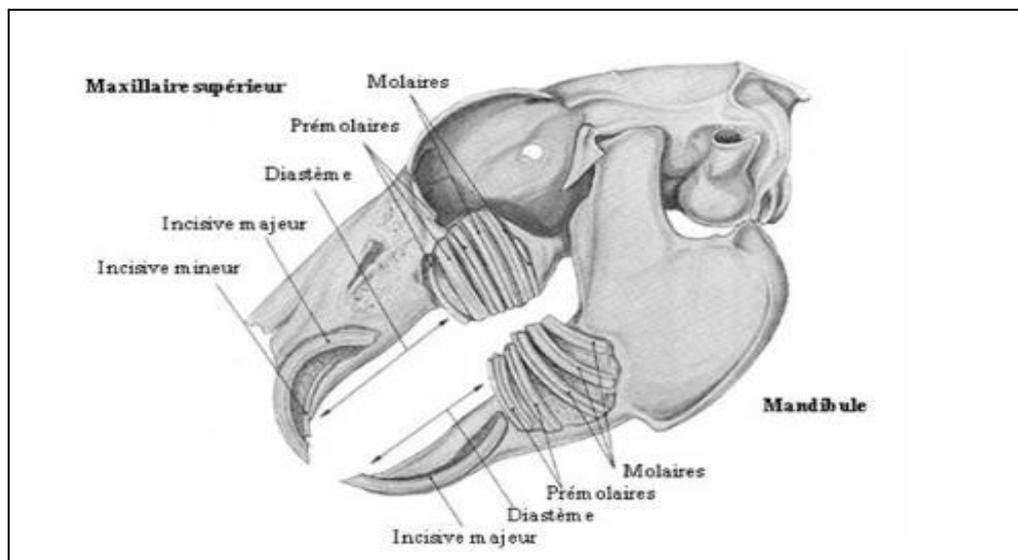


Figure 1: Vue de l'implantation des dents chez le lapin (Barone et al., 1973)

I.4.2. L'anatomie et la digestion dans l'estomac et l'intestin grêle

L'estomac représente environ 15% du volume du tractus gastro-intestinal chez un lapin adulte. Il s'agit d'un réservoir simple contenant environ 90 à 100 g d'un mélange d'aliments plus ou moins pâteux. Le pH postprandial peut chuter de 1 à 2, ce qui permet de stériliser l'ingesta avant qu'il ne passe dans l'intestin grêle. Par ailleurs, le pH gastrique des lapines allaitantes est plus élevé et, est d'environ 5 à 6,5, ce qui permet le passage des bactéries à travers l'estomac vers l'intestin postérieur pour coloniser le cæcum. De plus, pendant la digestion des cæcotrophes, le pH de l'estomac monte jusqu'à 3,0 et le temps du transit des aliments dans l'estomac est d'environ 3 à 6 h (Blas & Gidenne, 1998; Carabaño et al., 1998). Assurément, l'intestin grêle qui lui fait suite, mesure environ 3 m de longueur pour un diamètre de 0,8 à 1 cm. Le contenu y est liquide, surtout dans la première partie et débouche à la base du cæcum.

Ainsi, on peut distinguer divers organes de sécrétions qui communiquent avec l'intestin grêle, tels que le foie qui sécrète de façon continue la bile qui est stockée dans la vésicule biliaire avant d'être transférée dans la première partie du duodénum via le canal cholédoque. Il y a également le pancréas qui sécrète le suc et contient une quantité importante d'enzymes digestives permettant la dégradation des protéines (trypsine, chymotrypsine), de l'amidon (amylase) et des graisses (lipase). Le pH intestinal contrairement à l'estomac est légèrement alcalin (7,2 à 7,5) grâce à la bile (Kimse, 2009).

I.4.3. Le cæcum

Ce second réservoir mesure entre 40 à 45 cm de longueur pour un diamètre moyen de 3 à 4 cm. Il contient entre 100 à 120 g d'une pâte homogène ayant une teneur en matière sèche (MS) d'environ 22%, avec un pH légèrement acide, proche de 6. D'autre part, le pH varie selon l'âge et la période de la journée. La paroi du cæcum s'invagine selon une spirale qui fait 22 à 25 tours ou spires, augmentant ainsi la surface de la muqueuse au contact du contenu cæcal. De plus, l'extrémité supérieure du caecum est un appendice (appendice caecal ou vermiforme) avec un diamètre nettement plus faible dont la paroi est constituée de tissus lymphoïdes. En outre, l'appendice caecal, le *sacculus rotundus* et les plaques de Peyer se trouvant dans l'intestin grêle, jouent un rôle important dans le système de défense de l'organisme (Kimse, 2009).

Ainsi, le bol alimentaire va séjourner en moyenne entre 10 à 25 heures dans le cæcum. Les produits finaux de la digestion dans l'estomac et l'intestin grêle, sont séparés dans le côlon en deux composants dont les petites particules, pouvant être des substrats aux micro-

CHAPITRE I

organismes caeaux et les grosses particules constituées de matières lignifiées non digestibles. Aussi, les petites particules sont propulsées dans le cæcum, qui agit comme une immense chambre de fermentation bactérienne dans laquelle des nutriments et de l'eau sont ajoutés en continu. Assurément, les fibres, l'amidon, les muco-polysaccharides et les autres oligosaccharides ayant échappés à la digestion ou à l'absorption intestinale sont dégradées en hexose et pentose par les enzymes bactériennes. Ils sont ensuite fermentés en pyruvate dans les bactéries et le pyruvate est à son tour transformé en acides gras volatils (AGV) avec production de gaz (H₂, CO₂, CH₄) (**Gérard & Frédérique, 2007; Kimse, 2009**).

Chez le lapin en bonne santé, un grand nombre de bactéries anaérobies métagénomiques est présent dans le caecum (**Lelkes & Chang, 1987**). Les *Bacteroides* spp. qui sont des Gram négatifs non pathogènes, prédominent dans une flore composée d'une grande variété de bâtonnets à Gram positifs et négatifs, de cocci, de filaments, de coccobacilles et de spirochètes. Des espèces telles que *Bifidobacterium*, *Endophorus*, *Clostridium*, *Streptococcus* et *Acuformis* ont été identifiées (**Cheeke et al., 1987; Carabaño et al., 1998**). En outre, plus de 74 souches de bactéries anaérobies ont été isolées de la muqueuse caecale, par contre certaines espèces n'ont pas été identifiées (**Straw, 1988**). *Lactobacillus* et *E. coli* spp. sont généralement absentes de la flore intestinale normale des lapins adultes, mais peuvent être trouvées chez les lapins nourris avec une alimentation riche en glucides et en fibres. La flore intestinale contient de nombreux protozoaires non pathogènes constitués de *Entamoeba cuniculi*, *Giardia duodenalis*, *Eutrichomastix*, *Enteromonas* et *Retortamonas* spp. (**Figure 2**) (**Varga, 2014**)

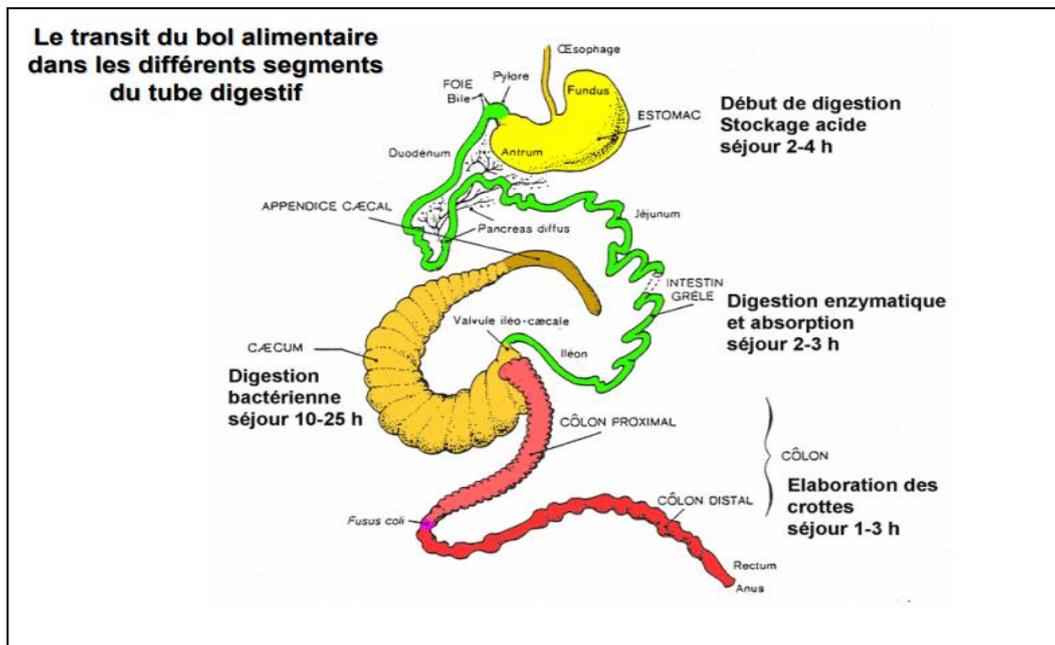


Figure2 : Le transit du bol alimentaire dans les différents segments du tube digestif du lapin (Lebas, 2008)

I.4.4. Le côlon

Le côlon mesure environ 1,5 m, il est plissé et bosselé sur à peu près 50 cm (côlon proximal). Cette partie est le siège d'une grande production de mucus et aussi d'absorption (AGV, minéraux). De plus, il est lisse dans sa partie terminale (côlon distal) où la plupart des échanges hydrominéraux ont lieu. Le côlon se termine par le rectum dont l'orifice extérieur est l'anus porteur de glandes annales. Le temps de séjour moyen du digestat dans l'ensemble cæcum-côlon proximal est estimé entre 6 et 12 h, selon le type d'alimentation et l'âge de l'animal (Kimse, 2009; Lebas, 1996).

I.4.5. La cæcotrophie

La particularité digestive des lagomorphes se situe dans le fonctionnement dualiste du côlon proximal, régulé à la base par le cycle lumineux nycthémeral. Chez un lapin disposant toute la journée de nourriture à volonté, la cæcotrophie se déroule surtout le matin et jusqu'au milieu de l'après-midi. Au contraire, la prise de nourriture et l'émission de fèces dures ont lieu principalement durant les périodes où l'animal est placé dans l'obscurité, avec un pic d'ingestion au moment du crépuscule et un autre peu avant l'aube. Cette répartition est

CHAPITRE I

modifiée en cas de restriction alimentaire, dans ce cas, l'excrétion des caecotrophes survient environ 5h après le retrait de la nourriture (**Dupont, 2017**).

Si le contenu cæcal se déverse dans le côlon en fin de nuit ou en début de matinée, il subit peu de changements biochimiques. Ainsi, la paroi colique sécrète un mucus qui enrobe progressivement les boules de contenu caecal que les contractions de la paroi ont permis de former. Les digestats prennent alors la forme d'agglomérat de petits granules mous (n=5 à 8), nommés cæcotrophes. Si, par contre, le contenu cæcal s'engage dans le côlon à un autre moment de la journée, son sort est différent, il progresse dans le côlon sous l'action d'un double péristaltisme dans des directions opposées (successivement vers le cæcum puis vers le rectum). Les contractions de la paroi du colon proximal ont pour effet de presser le contenu digestif. En raison des différences de puissance et de vitesse de déplacement de ces contractions, le contenu est en quelque sorte essoré comme une éponge que l'on presse. La fraction liquide, contenant les produits solubles et les petites particules (moins de 0,1 mm), est en grande partie refoulée vers le cæcum, tandis que la fraction solide, renfermant surtout les grosses particules (plus de 0,3 mm), forme les crottes dures qui seront évacuées dans les litières (**Gidenne & Lebas, 2005; Kimse, 2009**).

Le comportement de cæcotrophie consiste donc en la production de 2 types de fèces, les crottes dures, qui sont rejetées dans les litières et à l'inverse, les cæcotrophes sont récupérés par l'animal dès leur émission par l'anus (**Gidenne & Lebas, 2005; Garreau, Molette, et al., 2015**).

D'autre part, les caecotrophes et les fèces dures sont très différents, tant au niveau macroscopique que dans leur composition. En effet, les premiers sont petits, recouverts de mucus, très odorant et regroupés en grappe (**Figure 3**). En revanche, les secondes sont rondes, sèches et de plus grande taille, autour de 0,8cm de diamètre pour un lapin nain adulte. La composition des caecotrophes est proche du contenu caecal, contrairement à celle des selles, plus riches en cellulose brute et moins hydratées (**Dupont, 2017**).



Figure 3 : Aspect macroscopique des caecotrophes (à gauche) et des selles dures (à droite) d'un lapin (**Dupont, 2017**)

Ainsi, pour le lapin, l'intérêt nutritionnel de la cæcotrophie réside principalement dans la récupération de protéines bactériennes de bonne qualité et de vitamines. Par contre, sa pratique n'a pas d'influence sur la digestion des fibres (**De Blas & Mateos, 2010**).

I.5. Principes généraux sur la nutrition des lapins

En tant qu'herbivore et monogastrique, le lapin présente des besoins nutritionnels particuliers provenant des spécificités de sa physiologie digestive et notamment la pratique de la cæcotrophie. Ainsi, depuis le début de la rationalisation de l'élevage des lapins, vers la fin des années 1960, de nombreuses études ont permis de préciser des recommandations nutritionnelles et beaucoup d'améliorations et de précisions ont été apportées. En effet, des progrès très significatifs ont été réalisés dans ce domaine (**Kadi, 2012; Gidenne, 2015**).

I.5.1. Besoins en énergie

L'énergie est indispensable à la thermorégulation des animaux et aux dépenses de fonctionnement général de l'organisme. En effet, les glucides tels que l'amidon et aussi les fibres dont la digestion est assurée dans le cæcum, jouent un rôle énergétique qui maintient la température corporelle et permet l'activité musculaire. Ainsi, le besoin quotidien en énergie varie en fonction du type de production mais aussi selon la température ambiante. Par ailleurs, le besoin en énergie du lapin en croissance ou en reproduction (gestation, lactation), peut être couvert par des aliments distribués à volonté contenant entre 2 200 à 2 700 kcal d'énergie digestible par kg (**Lebas, 1996**). Aussi, le lapin régule assez bien la quantité d'aliments à

CHAPITRE I

consommer tant que la température ne dépasse pas 25-26°C. Par contre, lorsqu'il fait plus chaud (30°C par exemple), son appétit diminue et sa croissance ou sa production laitière ralentissent (FAO, 2018).

I.5.2. Besoins en protéines

Les protéines jouent un rôle primordial dans la croissance des animaux et dans la production de lait et de viande. En conséquence, l'aliment doit fournir une quantité minimale de 10 à 21 acides aminés (AA) constituant les protéines, désignées sous le nom d'acides aminés indispensables ou essentiels. D'autre part, la ration peut ne contenir que 15 à 16% de protéines brutes pour les lapins à l'engraissement. Chez la lapine reproductrice, le taux optimal de protéines brutes est d'environ 17 à 18%. De même, pour le lapin en croissance, si l'aliment a un bon équilibre en acides aminés indispensables, il peut alors ne contenir que 10 à 12 % de protéines digestibles. Il est à noter que la cæcotrophie fournit aussi des protéines d'origine bactériennes de haute qualité biologique, mais en quantité limitée (Gidenne, 2015; Hamdouche & Kettou, 2015).

I.5.3. Besoins en fibres alimentaires

La cellulose, la lignine, les hémicelluloses, les pectines, les substances pectiques et les polysaccharides solubles dans l'eau (non amylacés) constituent les parois des cellules végétales. Ainsi, le lapin étant un pseudo-ruminant ou un faux-ruminant, il est capable, grâce aux microorganismes de son cæcum, de digérer en partie ces éléments fibreux. De ce fait, les fibres végétales jouent un rôle crucial dans la gestion des troubles digestifs affectant le lapin. En outre, elles exercent non seulement une action sur le transit alimentaire et sur le statut sanitaire des animaux (Kadi et al., 2017).

La détermination des fibres dans un aliment est une question complexe. En effet, pour les lapins en engraissement, le taux de cellulose brute d'un aliment complet devra être de l'ordre de 14 à 16% (Gidenne et al., 2015). Cependant, les lapines reproductrices pourront se satisfaire d'un aliment ne contenant que 12 à 13% de cellulose brute et l'alimentation doit fournir au moins 4 à 5% de lignine (Lebas et al., 1984; Gidenne, 2013).

I.5.4. Besoins en minéraux et en vitamines

Les minéraux tels que le calcium, le phosphore, le sodium et le magnésium sont indispensables au fonctionnement et à la constitution du lapin. Ils peuvent se combiner avec d'autres matières pour élaborer de nombreuses substances organiques en favorisant les

CHAPITRE I

équilibres intra et extracellulaires. De plus, en phase d'allaitement, la femelle est particulièrement sensible à un bon apport minéral (comme le calcium (1,1 à 1,3%) ou le phosphore (0,6 à 0,7% de la ration). Par contre, les besoins en sels minéraux sont assurés en général par l'aliment commercial et les fourrages (FAO, 2018).

Quant aux vitamines ce sont des éléments chimiques nécessaires en très petites quantités pour accélérer les réactions chimiques (catalyseurs) dans le corps du lapin. Ces derniers se trouvent dans les divers aliments qui sont distribués aux lapins. Aussi, les vitamines liposolubles (A, D, E et K) doivent être apportées par l'alimentation. Par contre, si les lapins sont en bonne santé (pas de diarrhée), les vitamines hydrosolubles (C et toutes celles du groupe B) sont fournies par la flore digestive et en particulier lors de l'ingestion des cæcotrophes. Par ailleurs, un apport en vitamine C, peut aider les lapins à mieux supporter la chaleur, cependant cette vitamine n'est pas très stable une fois mise dans les aliments ou dans l'eau de boisson (Lebas, 1996; Lebas, 2004).

I.5.5. Les besoins en eau

Le lapin a absolument besoin d'eau pour pouvoir digérer correctement ses aliments, ainsi que pour assurer les différentes fonctions de son métabolisme. La consommation d'eau doit correspondre à environ 2 fois celle de la matière sèche. Un manque d'eau peut provoquer chez le lapin, des accidents rénaux parfois mortels (Anonyme1, 2009).

CHAPITRE 2

*Données générales sur les profils
hématologiques, biochimiques
et ioniques du lapin*

II.1. Les paramètres hématologiques

Le sang des lapins renferme les mêmes caractéristiques générales que celles des mammifères. Il s'agit d'un tissu mésenchymateux spécialisé (tissu conjonctif), qui comprend le plasma (55%) et les éléments figurés du sang (45%). Ainsi, le volume sanguin représente environ 7 à 8 % du poids total du corps. Les cellules sanguines sont de trois types : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sanguines (**Dieterlen-Lièvre, 1995; Boussarie, 1999**).

II.1.1. Globules rouges ou érythrocytes

Les érythrocytes ou hématies sont rouges et anucléées, dépourvues d'organites cellulaires, à paroi déformable et dont la durée de vie est d'environ 45 – 70 jours (**Adili, 2007**). Chez le lapin adulte, leur diamètre est compris en moyenne entre 5 et 8 μm (**Lombard, 1961**). Ainsi, les valeurs de référence chez le lapin sont comparables à celles des carnivores domestiques (**Boussarie, 1999**).

En outre, les propriétés biochimiques sont liées à l'ultrastructure du globule rouge (absence de noyau et de mitochondries) (**Lahet, 2000; Portier et al., 2007**). En effet, le glucose est le principal substrat métabolique des globules rouges. Il est métabolisé par deux voies principales : constituées par la voie de glycolyse anaérobie qui produit de l'énergie (ATP) et présente une boucle produisant le 2,3 diphosphoglycérate, nécessaire à réguler la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine et également par la voie des pentoses qui produit les NADPH utilisés dans le système d'oxydo-réduction assuré par le glutathion, qui représente un mécanisme important de détoxification des agents oxydants permettant le maintien des protéines du globule rouge à l'état réduit et donc fonctionnel (Infections ou médicaments) (**Bernard et al., 1966; Dorche, 2000**).

Assurément, la principale fonction des érythrocytes est le transport de dioxygène (O_2), des poumons aux tissus et le transport de dioxyde de carbone (CO_2) des tissus aux poumons (**Bain, 2017**). Par conséquent, une anémie peut résulter d'une diminution de la production des globules rouges (érythropoïèse), de la destruction des globules rouges, d'une perte de sang (hémorragie) ou bien d'une association de ces facteurs. Ainsi, plusieurs causes sont à l'origine de ce trouble telle que l'érythroenzymopathie. Cette pathologie d'origine génétique des enzymes érythrocytaires se traduit le plus souvent par des anémies hémolytiques mais parfois par des polyglobulies (**Braunstein, 2018; Rosa, 1993**). De plus, elle peut être causée par

certaines carences nutritionnelles telles que les vitamines, principalement la vitamine B12 ou certains minéraux comme le fer (**Poljičak-Milas et al., 2009; Hinton, 2014; Pawlak et al., 2014**). D'autre part, dans une étude réalisée sur 223 lapins pendant une période s'étalant sur onze ans (2000-2011), il a été constaté que l'anémie était principalement causée par une inflammation, des saignements, des maladies rénales ou une hémolyse causée par une torsion du lobe du foie. Néanmoins, chez 25% de ces lapins anémiques, aucune cause n'a été identifiée (**Dettweiler et al., 2017**).

II.1.2. L'hémoglobine

L'hémoglobine (Hb) est une protéine transporteuse d'oxygène, sa masse moléculaire est de 64458 daltons. Elle est composée, de quatre chaînes polypeptidiques ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ et $\beta 2$) et de quatre hèmes (noyau tétrapyrrolique) renfermant chacun un atome de fer sous forme d'ion, qui représente le site de fixation de l'oxygène. De plus, elle se trouve dans les hématies dont elle est le principal constituant, puisqu'elle représente 95% des protéines intracellulaires du globule rouge. Elle est de ce fait responsable de la couleur rouge du sang (**Cordonnier & Fontaine, 2005; Quintana, 2014; Rio, 2016; Ahmed et al., 2020**).

En outre, une mucoprotéine plasmatique appelée haptoglobine et qui se combine facilement avec l'hémoglobine extra-globulaire (une faible quantité de l'hémoglobine dans le plasma), a des propriétés antioxydantes qui permettent d'empêcher le fer de l'hémoglobine à la formation de radicaux libres. Elle a aussi un rôle dans le contrôle du procédé d'inflammation locale (**MacKellar & Vigerust, 2016**).

Par ailleurs, chaque hème peut fixer une molécule d'O₂. Ainsi, l'hémoglobine intervient dans le transport d'autres gaz hormis l'oxygène. Elle assure notamment le transport d'une partie du CO₂ produit par la respiration cellulaire et transporte également du monoxyde d'azote NO. Aussi, elle participe à l'établissement de l'équilibre acido-basique en captant des protons et son catabolisme conduit à la formation de bilirubine (**Quintana, 2014**).

D'autre part, la diminution d'hémoglobinémie est le signe d'une anémie, dont les types sont définis en fonction des variations des indices érythrocytaires. Ainsi, l'augmentation du taux de l'hémoglobine est le signe d'une hémococoncentration, qui peut être causée par des phénomènes divers tels que la déshydratation ou bien le stress (splénocontraction) (**Mintzer et al., 2009; Quintana, 2014; Şahin et al., 2020**).

II.1.3. L'hématocrite

L'hématocrite (Ht) exprime le rapport du volume occupé par les éléments figurés du sang et le volume sanguin total. En effet, les éléments figurés autres que les hématies représentent un volume négligeable par rapport à celui des globules rouges. L'hématocrite exprime donc le volume relatif occupé par les globules rouges. Pour le calculer, du sang est prélevé sur un anticoagulant tels que l'EthylDiamine- TétrAcétate ou EDTA, puis placé dans un tube capillaire et centrifugé. A l'issue de la centrifugation, le calcul est effectué comme suit (**Billett, 1990**) :

$$\text{Ht(en \%)} = \text{Volume de GR} / \text{Volume sang total} \times 100$$

Ainsi, la mesure de l'hématocrite permet une classification de première importance pour l'investigation d'une anémie et l'évaluation de l'hémoconcentration du sang. En addition, l'hématocrite est un excellent élément de dépistage et de surveillance d'une polyglobulie (**Hinton et al., 1982; Pavic & Gérome, 2013**).

II.1.4. Globules blancs ou leucocytes

Les leucocytes, encore appelés globules blancs sont des cellules impliquées dans la défense de l'organisme et sont synthétisées dans la moelle osseuse hématopoïétique avant de subir une phase de maturation dans la moelle osseuse ou dans le thymus (**Kohler, 2010**).

Parmi les globules blancs, deux types cellulaires peuvent être distingués :

- Les mononucléaires (agranulocytes),
- Les polynucléaires (granulocytes).

II.1.4.1. Les mononucléaires ou agranulocytes

➤ Les monocytes

Ce sont les plus grands leucocytes circulants et les moins nombreux. En microscopie optique, elles apparaissent arrondies et de diamètre allant de 15 à 18 µm. Un noyau volumineux dans leur cytoplasme abondant de couleur bleu-gris est observé (**Moore et al., 2015**).

Ils sont considérés comme des précurseurs sanguins des macrophages, qui sont plus larges et peuvent phagocyter des bactéries et des débris cellulaires. Ces cellules de la lignée blanche synthétisent différentes cytokines et leurs lysosomes contiennent des enzymes protéolytiques bactéricides (**Corseaux, 1998**).

➤ Les lymphocytes

Les lymphocytes sont la deuxième population cellulaire quantitativement majoritaire dans le sang périphérique. Ils ont un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et une couleur bleue-pâle.

Il existe ainsi deux principaux types de lymphocytes :

-Les lymphocytes T;

-Les lymphocytes B qui se différencient en lymphocytes B à mémoire et en plasmocytes qui synthétisent les anticorps.

Il existe également un troisième groupe apparenté aux lymphocytes T dont les cellules NK ou Natural Killer (**Jain, 1993**). Ces cellules sont responsables des réponses spécifiques immunitaires et sont impliquées dans la mise en place de la réponse immunitaire face à un agent infectieux et dans des processus de lyse des cellules infectées ou tumorales (lymphocytes T) (**Zandecki et al., 2007; Moore et al., 2015; Fathima & Khanum, 2017**).

II.1.4.2. Les polynucléaires ou granulocytes

Ils sont caractérisés par la présence dans le cytoplasme d'un noyau plurilobé et de deux types de granulations dont des granulations non spécifiques primaires, riches en hydrolases et en peroxydases, communes à l'ensemble des polynucléaires et des granulations secondaires spécifiques à chaque groupe ayant des propriétés tinctoriales différentes (**Bounous & Stedman, 2000; Kohler, 2010**).

➤ Les granulocytes neutrophiles

Chez le lapin, les neutrophiles sont appelés pseudo-hétérophiles ou pseudo-éosinophiles parce qu'ils contiennent de larges granulations éosinophiles rosâtres et ont un diamètre entre 10 à 15 μm (**Lardot, 2018**).

De plus, les granulocytes neutrophiles sont impliqués dans la phase aiguë de l'inflammation et dans la phagocytose des bactéries (défense non spécifique de l'organisme) (**Dupont, 2018**).

➤ Les granulocytes éosinophiles

Les éosinophiles sont légèrement plus gros que les hétérophiles et ont un diamètre de 12 à 16 μm . Ainsi, le noyau se colore en violet et apparaît souvent bilobé. D'autre part, il existe des granules cytoplasmiques intensément acidophiles, ronds, plus gros et plus nombreux que les granules des hétérophiles (neutrophiles) (**Adili, 2007; Raffi-Henry, 2008**). Les

éosinophiles disposent du pouvoir de phagocytose et participent à différents processus immunologiques et allergiques, interviennent dans les infections parasitaires et sont également impliqués dans les mécanismes de réparation (Kohler, 2010).

➤ Les granulocytes basophiles

Les basophiles sont les polynucléaires les plus rares dans le sang. Ce sont des cellules rondes, avec un noyau irrégulier, peu segmenté et ayant un diamètre de 10 à 14 µm. Aussi, le cytoplasme peu colorable contient de nombreuses granulations rondes de couleur bleue pourpre voir violette qui peuvent parfois masquer le noyau (Adili, 2007; Rostan et al., 2014).

II.1.5. Hémogramme ou Numération-Formule Sanguine (FNS)

La réalisation de l'hémogramme en examen clinique, peut apporter des informations sur les cellules du sang contribuant au maintien de l'intégrité de l'organisme comme l'oxygénation des tissus, la défense de l'organisme contre les agents pathogènes, la prévention du risque hémorragique. Ainsi, l'hémogramme constitue l'expression du résultat de:

- La numération des éléments cellulaires du sang circulant (hématies, leucocytes et plaquettes), accompagnée de paramètres permettant de caractériser la population érythrocytaire (constantes érythrocytaires) (Anonyme 2, 2010). La formule leucocytaire qui consiste en la détermination de la proportion des différents types de leucocytes (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes) et la détection d'autres cellules (anormalement rencontrées dans le sang) (Cheze & Leporrier, 2003; Berthélémy, 2014).

II.1.5.1. Méthodes analytiques

➤ Méthode manuelle

❖ *La numération des hématies et des leucocytes*

Les numérations des différents types cellulaires sont réalisées au microscope à l'aide d'un hémocytomètre ou chambre de lecture. Plus précisément l'échantillon sanguin est d'abord dilué dans un réactif spécifique du type cellulaire à recenser, puis un volume fixé dans une cellule de type Mallassez, Thoma, Burker ou Neubauer est déposé. Ces cellules sont des chambres de lecture quadrillées, de volume donné, ce qui facilite le dénombrement des cellules sanguines. Il suffit en suite de multiplier le nombre de cellules recensées sur le quadrillage par un coefficient de dilution rapporté au volume étudié, pour obtenir la

numération totale de globules rouges, des leucocytes, et des plaquettes par unité de volume sanguin.

Ainsi, la formule leucocytaire est réalisée par un frottis sanguin en déterminant les pourcentages, d'éosinophiles, de basophiles, de neutrophiles, de monocytes et de lymphocytes (**Descat, 2002; Ardouni, 2013**).

❖ *Détermination de l'hématocrite*

L'hématocrite est déterminé par centrifugation d'un échantillon de sang en tube capillaire (tube de Wintrobe ou un tube à micro-hématocrite) pendant 10 minutes à l'aide d'une micro centrifugeuse et la mesure de la hauteur occupée par les globules rouges par rapport à la hauteur totale donne le pourcentage d'hématocrite (**Ardouni, 2013**).

❖ *Détermination de l'hémoglobine*

Sous l'action de l'hexacyanoferrate 3 de potassium et du cyanure de potassium, l'hémoglobine est transformée en cyanméthémoglobine. Ce dérivé de l'hémoglobine est mesuré par colorimétrie en déterminant la densité optique de l'échantillon pour une longueur d'onde de 540 nm grâce à un spectrophotomètre (**Descat, 2002; Ardouni, 2013**).

➤ *Méthode automatisée*

Il existe deux principaux types d'automates d'hématologie utilisés dans les laboratoires, certains basés sur la mesure de la taille cellulaire par variation d'impédance (principe Coulter) et d'autres, associant des techniques plus complexes comme le laser et la cytochimie, utilisant le principe de la cytométrie en flux. Il s'agit respectivement d'appareils à impédance et d'appareils à cytométrie en flux (**Davis & Barnes, 2012**). En médecine vétérinaire, les compteurs coulter nécessitent un ajustement de valeurs seuils pour chaque espèce car la difficulté de l'hématologie vétérinaire réside dans les dissemblances, tant qualitatives que quantitatives, entre cellules sanguines des différentes espèces animales (**Bellier & Cordonnier, 2010**).

II.2. Les paramètres biochimiques

II.2.1. Le glucose

Le glucose est le monosaccharide le plus important dans le métabolisme de l'animal. Il constitue ainsi la principale source d'énergie des cellules vivantes. En effet, il alimente deux voies métaboliques non oxydatives dont la glycolyse et la voie des pentoses, qui permettent la synthèse de molécules essentielles à la survie et à la division cellulaire telles que, les acides aminés ou les nucléotides (Mithieux, 2020). D'autre part, le maintien de la concentration plasmatique de glucose est une exigence critique pour l'organisme, il est lié à la production endogène de l'apport alimentaire de ce substrat et à la régulation hormonale du taux de la glycémie (Masik, 2017).

Il existe ainsi deux groupes, d'une part, les hormones anaboliques, représentées par l'insuline et l'IGF1, qui inhibent la mobilisation de substrats endogènes et abaissent la glycémie et d'autre part, les hormones cataboliques appelées aussi hormones de stress, parmi lesquelles figurent le glucagon, l'adrénaline, les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance.

Ces dernières stimulent la mobilisation des substrats énergétiques endogènes et tendent à augmenter la glycémie (Gerich, 1993; Tappy, 2004).

Assurément, une hyperglycémie détectée chez le lapin n'est pas forcément révélatrice d'un diabète. Le simple stress de la manipulation peut entraîner une élévation du taux plasmatique du glucose. A l'exception des lapins obèses, du diabète provoqué soit par des médicaments expérimentaux tels que le diabète induit par l'alloxane ou la streptozocine (Lenzen, 2008; Wang et al., 2010; Bacevic et al., 2020), ou bien par une alimentation riche en saccharose/fructose et en cholestérol (Cavallini et al., 2009; Fang et al., 2015; Arias-Mutis et al., 2017; Lozano et al., 2019).

II.2.2. Les protéines totales

Les protéines sont des polymères d'acides aminés. Ainsi, les protéines sériques comprennent essentiellement, l'albumine, les globulines (α_1 , α_2 , β et γ) et le fibrinogène. D'autre part, l'albumine représente environ 50% de la concentration totale des protéines sériques chez la plupart des espèces et, est synthétisée par le foie (Dartois, 2011). De plus, les globulines constituent un certain nombre de protéines hétérogènes, notamment des facteurs de coagulation, des protéines de transport, des médiateurs de l'inflammation et des immunoglobulines. En plus, la plupart des globulines sont synthétisées par les hépatocytes,

dont les principales exceptions sont les immunoglobulines produites par les lymphocytes B et les plasmocytes (Georgieva et al., 2008; Georgieva et al., 2017).

En outre, les protéines plasmatiques sont indispensables au maintien de nombreuses fonctions importantes des cellules vivantes, et leurs fonctions principales comprennent le maintien des relations osmotiques entre le sang circulant et les espaces tissulaires, l'action tampon de divers fluides corporels et le transport de diverses substances importantes nécessaires aux cellules vivantes et à divers métabolites (insuline, adrénaline). D'autre part, elles sont des médiateurs de l'inflammation, des protéines et des enzymes de la coagulation (fibrinogène)

(Kawai, 2013; Georgieva et al., 2017;).

De même, le niveau des protéines totales dans le sérum ou dans le plasma dépend de la quantité des protéines et de l'eau dans le sang (Schmidl & Forstner, 1986). Ainsi, une hypoprotéïnémie chez le lapin pourrait être expliquée soit par, une hépatopathie chronique, une carence nutritionnelle en protéines, une anorexie, une mal absorption intestinale, une atteinte rénale (syndrome néphrotique) ou bien par des diarrhées (entérites d'origine bactériennes ou à Rotavirus). En effet, l'hyperprotéïnémie est le signe d'une inflammation et peut également être le signe d'une déshydratation, d'une maladie infectieuse chronique, de maladies auto-immunes, d'hémolyse, de néoplasies ou d'une parasitose telles que l'éimeriose et la trypanosomose (Gomez-Bautista et al., 1986; Georgieva et al., 2008; Georgieva et al., 2017).

II.2.3. L'albumine

L'albumine est une protéine non glyquée synthétisée dans le foie et formée d'une seule chaîne comportant 610 acides aminés, qui représente environ la moitié des protéines totales (55–65%) (Rothschild et al., 1988; Moman et al., 2017).

Elle sert au maintien de la pression oncotique, au transport et au stockage d'un grand nombre de ligands et constitue également une source d'acides aminés endogènes. Plusieurs facteurs peuvent expliquer une diminution du taux d'albumine, tels qu'une hémodilution, une malabsorption intestinale, un syndrome néphrotique, des pathologies hépatiques ou encore des pertes protéiques, d'origine digestives (parasites ou bactéries) ou urinaires ou bien causées par des parasites sanguins (Trypanosomose) (Diehl & Risby, 1974; Gomez-Bautista et al., 1986; Georgieva et al., 2008). En revanche, un taux d'albumine élevé peut être le reflet d'une

éventuelle déshydratation ou d'une diminution de la production au niveau hépatique (Cirrhose) (**Throop et al., 2004**).

II.2.4. Les triglycérides

Les triglycérides sont des esters du glycérol et de trois acides gras à chaîne longue. Ils proviennent en partie des aliments et sont synthétisés dans le foie et le tissu adipeux (**O'Doherty et al., 1972; Wahlefeld, 1974**). Aussi, les acides gras qui entrent dans la composition des triglycérides sont caractérisés par leur longueur de chaînes qui varient généralement entre 4 à 24 atomes de carbones. Ce nombre est quasiment toujours pair dans la nature (**Mordret & Helme, 1975**).

Par ailleurs, les triglycérides présents dans les dépôts de graisses sous forme d'énergie de réserve sont mobilisés lors de nécessité (**Schmidl & Forstner, 1986**).

De même une augmentation de la concentration sérique des triglycérides (hypertriglycéridémie) peut être le signe d'une hyperlipémie (alimentation hyperlipidique), d'une cholestase, d'une pancréatite, d'une entéropathie ou bien d'un syndrome néphrotique (**Guimont, 1998; Rebolledo et al., 2017**).

II.2.5. Le cholestérol total

Le cholestérol est un stéroïde ($C_{27}H_{45}OH$) possédant un groupement hydroxyle secondaire sur le carbone 3. Il est ainsi présent dans les cellules animales et les fluides corporels. Il s'agit de la substance lipidique la plus abondante du monde animal et la plus importante du point de vue métabolique et d'intérêt médical. Il a deux origines, une origine exogène (un quart de l'alimentation) et une origine endogène (trois quarts synthétisés principalement dans le foie par une voie métabolique utilisant l'acétyl-CoA comme la lipogénèse) (**Chevallier, 1953; Picone, 2011**).

Par ailleurs, le transport du cholestérol est assuré par les lipoprotéines dont les LDL qui le transportent dans le sang vers les cellules des tissus périphériques, mais aussi les HDL qui le captent au niveau de ces cellules pour le rapporter au foie. Son catabolisme est alors contrôlé par la 7α hydroxylase, enzyme-clé de la transformation du cholestérol en acides biliaires et par le taux de réabsorption des sels biliaires par le cycle entéro-hépatique (**Souidi et al., 2001; Gueguen, 2003**).

En outre, le cholestérol joue un rôle important dans le métabolisme et constitue un composant qui stabilise les membranes cellulaires et, est considéré comme étant le précurseur des hormones stéroïdes (testostérone) et des sels biliaires. Il représente également la matière

première pour la synthèse de nombreuses substances (vitamine D) (**McLean et al., 2012; Craig & Malik, 2018**).

L'hypercholestérolémie est souvent secondaire à une maladie métabolique telles que l'hypothyroïdie, le diabète, le syndrome néphrotique, l'obésité, la pathologie hépatique (cholestase), les variations hormonales du cycle œstral et les troubles d'origine iatrogène (oestrogènes, progestagènes, corticoïdes) (**Picone, 2011; Rebolledo et al., 2017**). d'autre part, Une hypocholestérolémie peut s'observer lors d'une insuffisance hépatique ou suite à une malabsorption des lipides au niveau des intestins (**Gencer et al., 2012; Peretti, 2012**).

II.2.6. L'urée

L'urée est un diamide de l'acide carbonique. Il est le produit final du métabolisme des protéines et des acides aminés. Lors de leur catabolisme, les protéines sont dégradées en acidesaminés et l'ammoniac formé est transformé en glutamate puis en urée dans le foie. De même, l'urée formée est capable de passer à travers les membranes plasmiques (l'ammoniaque étant un toxique endogène majeur) et peut être excrétée à la fois dans l'urine par le rein et dans le contenu du tube digestif (**Marty et al., 1976; Cynober, 2007; Kraft, 2009**). Chez le lapin des études ont montré qu'au moins 25% de l'urée dans le corps subit une hydrolyse au niveau de l'intestin grâce à la flore intestinale (**Bourke et al., 1966**).

Par ailleurs, une hyperurémie peut être le signe d'une néphropathie, d'une déshydratation, d'un traumatisme musculaire ou peut être due à l'administration de certains médicaments dont les glucocorticoïdes, la tétracycline et la thyroxine. Donc, l'urémie est un indicateur d'atteinte rénale, mais elle est moins fiable que la créatinine, car l'urée peut être métabolisée par la microflore intestinale. De même, il existe une hyper-urémie lors de l'ingestion d'un repas riche en protéines (**Schmidl & Forstner, 1986; Yeung et al., 2014**).

Ainsi, le microbiote intestinal peut affecter le taux de l'urémie suite à une augmentation de la fermentation des protéines intestinales en toxines urémiques (**Ghajarzadeh-Wurzner et al., 2018**). Par contre, une diminution de la concentration sérique de l'urée (hypo-urémie) est non spécifique (déshydratation, anorexie, atteinte rénale), mais suggère fortement une insuffisance hépatique avancée (cirrhose) (**Thévenot et al., 2019**).

II.2.7. La créatinine

La créatinine est une molécule organique qui se forme dans les muscles et, est issue de la dégradation de la créatine phosphate (réserve d'énergie musculaire), par déshydratation irréversible et perte d'un groupement phosphate (**Rodwell, 2002**).

Ainsi, une augmentation de la créatininémie, est un signe d'une atteinte rénale glomérulaire, ou peut être due à l'ingestion de médicaments (glucocorticoïdes, tétracycline, thyroxine) (**Groggel et al., 1985; Shamsadini et al., 2006; Pernet, 2015**).

II.2.8. L'alanine aminotransférase (ALAT)

L'ALAT est une enzyme du groupe des transaminases qui permet le transfert d'un groupe amine d'un acide alpha-aminé (l'alanine) à un acide alpha-cétonique (α -cétoglutarate), qu'elle transforme en glutamate et dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) (**Figure 4**) (**Bouget, 2020; Moriles & Azer, 2020**).



Figure 4 : Réaction biochimique de l'ALAT (**Valdiguié, 2000**)

Elle est ainsi synthétisée par plusieurs organes dont le foie, le muscle cardiaque et le muscle squelettique. De plus, cette enzyme est principalement retrouvée dans le cytosol des hépatocytes (**Segal & Matsuzawa, 1970; Sherman, 1991**). D'autre part, une augmentation de la concentration sérique de l'ALAT peut être le signe d'une hépatopathie (**Meredith & Rayment, 2000; Angulo et al., 2015**).

II.2.9. Aspartate aminotransférase (ASAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT), anciennement appelée Glutamate-Oxaloacetate-Transaminase (TGO) est une enzyme appartenant au groupe des aminotransférases ou transaminases. Elle est également la seule enzyme qui fournit cet acide aminé (aspartate) comme substrat pour de nombreux processus métaboliques, tels que le cycle de l'urée ou les nucléotides puriques et pyrimidiques dans le foie, synthèse de L-arginine dans le rein et cycle des nucléotides puriques dans le cerveau et le muscle squelettique. Ainsi, elle est présente en petites quantités dans le pancréas et les érythrocytes. Elle a pour co-facteur le pyridoxal-5'-phosphate (**Suckow et al., 2012; Otto-Ślusarczyk et al., 2016**).

Elle catalyse la réaction ci-dessous :

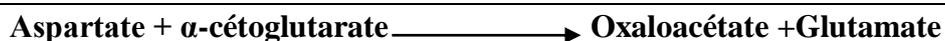


Figure 5 : Réaction biochimique de l'ASAT (Valdigué, 2000)

Ainsi, non seulement l'augmentation des ASAT est un marqueur de cytolysé hépatocytaire mais peut être aussi un indicateur d'une atteinte musculaire ou du myocarde. De ce fait, elle est moins spécifique d'une atteinte hépatique que les ALAT. En général, lors d'atteinte hépatique l'élévation des ALAT est supérieure à celle des ASAT et lors d'atteinte musculaire c'est tout à fait le contraire (Meredith & Rayment, 2000; Vuppalanchi & Chalasani, 2011; Aulbach & Amuzie, 2017).

II.3. Les paramètres ioniques

II.3.1. Les ions monovalents

II.3.1.1. Le sodium

Il s'agit d'un métal alcalin blanc argenté de masse atomique 22,990, de numéro atomique 11 et de consistance molle, très oxydable. Le sodium est le sixième élément le plus abondant dans la nature surtout à l'état de chlorure. Il joue également un rôle crucial dans la régulation des mouvements d'eau entre les milieux extras et intracellulaires et donc dans le maintien de la pression artérielle et de l'hydratation. Il constitue le cation le plus important du milieu extracellulaire. De plus, il représente 90% des cations présents dans le plasma. La natrémie est donc finement régulée, les apports en sodium se font principalement par l'alimentation et l'excrétion se fait par les reins et en faible quantité par la transpiration et les fèces (Sharp, 2006).

En outre, le sodium joue un rôle dans l'équilibre acido-basique en association avec le bicarbonate et le chlore. Il participe ainsi dans le processus de l'excitabilité cellulaire du système neuromusculaire et au mouvement de l'eau dans l'organisme (Thrall et al., 2012).

Assurément, chez le lapin l'hypernatrémie est moins courante que l'hyponatrémie (reflète un déficit en eau corporelle totale par rapport au Na corporel total). De même, ces désordres peuvent être provoqués soit par, une perte d'eau pure comme le diabète, ou bien par une perte hypotonique (pertes rénales, digestives ou cutanées) et une surcharge sodée hypertonique (Ardiaca et al., 2013; Berwert et al., 2010; Fumeaux, 2003). Par ailleurs, l'hyponatrémie

peut être le signe d'une perte rénale ou extra rénale de l'eau, d'une insuffisance rénale, d'une hypothyroïdie ou bien d'une insuffisance cardiaque. Cependant, l'origine alimentaire d'une hyponatrémie est très rare chez le lapin (**Ardiaca et al., 2013**).

II.3.1.2. Le potassium

Le potassium (K) est un métal blanc brillant et mou, il s'agit de l'élément chimique n°19, de masse atomique $K=39,09$ (kalium), très oxydable et réducteur. Quatre vingtdix huit pour cent (98%) se trouvent dans le compartiment intracellulaire (principalement dans les muscles, la peau, les tissus sous-cutanés et les globules rouges) et 2% dans le compartiment extracellulaire. Ainsi, la régulation fine de la kaliémie passe par des systèmes régulateurs internes liés à l'activité de la NaK-ATPase et externes liés principalement aux reins, aux surrénales, au foie et au tube digestif. D'autre part, il est considéré comme étant le principal déterminant du potentiel membranaire et joue un rôle crucial dans le fonctionnement normal de toutes les cellules. Il a un rôle dans la conduction de l'excitation nerveuse, l'activité des muscles et le maintien de la pression osmotique (**Huynh et al., 2016; Mekroud, 2017; Rastegar, 1990**). De plus, une hyperkaliémie peut être liée à un excès d'apport du potassium, à un transfert exagéré du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire (effort, ischémie, lyse tumorale, traumatismes sévères, hypothermie, certaines acidoses métaboliques, médicaments dits dépolarisants ou interférant avec les catécholamines) ou à une diminution de la capacité d'excrétion rénale (**Viera & Wouk, 2015**). Par contre, une hypokaliémie peut être liée à une carence d'apport en potassium, à un transfert exagéré du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire ou à un excès de pertes (**Camburi, 2015**). Chez le lapin, la diarrhée, en particulier la diarrhée mucoïde, peut provoquer une hypokaliémie (**Kurtz & Travlos, 2017**).

II.3.2. Les ions bivalents

II.3.2.1. Le calcium

Le calcium est un métal alcalin gris-blanc et assez dur. Il n'existe pas à l'état de corps pur dans la nature il est considéré comme le cinquième élément le plus abondant de la croûte terrestre (plus de 3 %). Il s'agit ainsi, de l'élément chimique n°20 et de masse atomique $Ca=40,08$. Par ailleurs, la majorité du calcium corporel total se trouve dans les os et les dents. En effet, la plupart des mammifères disposent seulement d'un ou de deux dentures dans une vie, mais les dents du lapin (*Oryctolagus cuniculus*) poussent continuellement tout au long de

sa vie (**Jekl & Redrobe, 2013**). Ainsi, les lapins possèdent un métabolisme unique du calcium. D'autre part, chez la plupart des espèces, la vitamine D3 régule le calcium au niveau de l'intestin, appelée « absorption active ». Cependant, chez le lapin, il s'agit principalement d'une absorption passive, c'est-à-dire non régulée par l'intervention de la vitamine D3 (**Poujeol et al., 1995**). De plus, le calcium contenu dans l'alimentation est absorbé au niveau de l'intestin puis passe directement dans le sang. Ensuite, les reins éliminent l'excès de calcium via les urines avec un pourcentage entre 45 à 60 % chez le lapin contre 2 % chez les autres mammifères, ceci prédispose le lapin à l'accumulation de calcium précipité dans la vessie et donc à la formation de calculs rénaux et urinaires (**Thrall et al., 2012**).

D'autres part, les principaux rôles physio-biologiques du calcium sont, la croissance osseuse, l'excitabilité neuromusculaire, les processus enzymatiques (pyruvate kinases), la contraction musculaire et l'action hormonale (messager intracellulaire). De même, le calcium ionisé a un rôle primordial dans de nombreux stades de la cascade de la coagulation, à l'exception du stade initial d'activation (**Saulais, 2000**).

Assurément, la régulation du métabolisme phosphocalcique est assurée par des facteurs hormonaux (la parathormone (PTH), la calcitonine) et vitaminiques (vitamine D).

En outre, la carence en calcium entraîne une ostéomalacie. Chez le lapin de compagnie adulte, elle touche principalement les os du crâne et la dentition (**Besançon et al., 1969**). En revanche, l'hypocalcémie est rare chez le lapin, elle est retrouvée lors d'un apport alimentaire insuffisant, d'une anorexie ou bien lors d'une gestation (**Assane et al., 1993**).

Par ailleurs, une hypercalcémie peut être liée à une alimentation riche en calcium ou à d'autres déséquilibres métaboliques comme l'hyperparathyroïdie (**Gates & Grant, 1927**).

II.3.2.2. Le fer

Le fer appartient à la classe des métaux de transition, c'est un élément chimique de symbole Fe et de numéro atomique 26. Il se décline en cation divalent dont le fer ferreux Fe^{2+} et en cation trivalent dont le fer ferrique Fe^{3+} . Il est donc capable d'établir différentes liaisons en fonction de son état d'oxydation. Le fer non hémérique (Fe^{3+}) est celui que l'on trouve dans les céréales, les fruits et les légumes (**Lide, 2004; Loréal et al., 2012**).

Par ailleurs, chez le lapin la microflore du caecum joue un rôle indispensable dans le métabolisme du fer et renferme entre 1,5 à 2,5 fois plus de fer que le milieu dans lequel il se développe. Ce stock métallique revient, par l'intermédiaire des caecotrophes, au contact des muqueuses gastriques et intestinales. En conséquence, la microflore digestive joue un rôle

intéressant en limitant les pertes de fer (**Petitprez et al., 1978; Reddy et al., 1965; Rusu et al., 2020**). Ce dernier est donc un oligo-élément qui présente différentes fonctions essentielles au transport de l'oxygène (hémoglobine, myoglobine) et à la formation des globules rouges dans le sang (érythropoïèse). Il est également un constituant essentiel des mitochondries, puisqu'il rentre dans la composition de l'hème du cytochrome C et joue un rôle dans le renouvellement cellulaire et dans la synthèse d'hormones et de neurotransmetteurs (**Beaumont & Karim, 2013; Cad et al., 2005; Moncoulon et al., 1971**).

La carence en fer est la cause la plus fréquente d'une anémie (anémie ferriprive). Chez le lapin, des travaux rapportés par **Reddy et al., (1965)** ont démontré que l'absence de la microflore intestinale s'accompagne d'une forte anémie avec une hyposidérémie.

II.3.3. Les ions pentavalents

II.3.3.3. Le phosphore

Le phosphore (P) est un élément solide qui peut être blanc, rouge ou noir. Par contre, le phosphore blanc émet de la lumière visible dans l'obscurité quand il est exposé à l'air.

Il s'agit de l'élément chimique de numéro atomique 15 et de masse atomique de $31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ (**Schenk, 2014**). Il est trouvé dans l'organisme des animaux et provient de l'alimentation. Sa teneur dans les végétaux est variable selon l'espèce végétale, l'âge de la plante, son stade végétatif et aussi de la nature du sol. Il est donc un élément important dans l'organisme et, est étroitement lié au calcium dans le métabolisme phosphocalcique. De plus, c'est un constituant majeur des os et joue également un rôle important dans le métabolisme énergétique, l'intégrité membranaire et osseuse et la contraction musculaire (**Ammerman & Goodrich, 1983; Renouf et al., 2009**), d'un autre côté, la principale élimination du phosphore est faite par la voie fécale chez la plupart des espèces animales quel que soit le régime alimentaire. En revanche, les carences en calcium et/ou en phosphore entraînent des troubles graves. Les syndromes peuvent correspondre soit, aux troubles des mécanismes catalytiques, soit aux troubles de l'ostéogénèse. Dans le premier cas, on observe des névroses mais dans le second des ostéopathies (**Brion & Pagot, 1955; Harcourt & Brown, 1996**).

D'autre part, une hyperphosphorémie conduit à une perturbation du métabolisme du calcium, une déminéralisation osseuse et des calcifications anormales (notamment au niveau rénal) (**Coulibaly, 2005**).

CHAPITRE 3

Généralités sur le microbiote intestinal

III.1. Définition du microbiote

Les mammifères ont des communautés microbiennes complexes, composées principalement de bactéries, d'archées, de champignons, de levures et de virus (**Finegold et al., 1983**). De même, les organismes procaryotes sont présents sur terre depuis plus de 3 milliards d'années, cependant l'homme a appris leur existence il y a, à peine 350 ans grâce à l'innovation du microscope optique par Antoni van Leeuwen-hoek. Ces micro-organismes recouvrent essentiellement toutes les surfaces cutanées et muqueuses de l'hôte. Les populations les plus importantes, résident dans le tractus gastro-intestinal. Ainsi, l'ensemble de ces micro-organismes est connu sous le nom de microbiote intestinal (**Combes et al., 2011; Sommer & Bäckhed, 2013; Jacquier, 2014**).

Plusieurs travaux menés pour la plupart chez l'homme ont mis en évidence de multiples interactions entre le microbiote et son hôte, dont il est un constituant fonctionnel essentiel dans le développement, l'immunologie, la physiologie et la nutrition pouvant affecter notre vie en matière de santé et de maladies (**Frayssinhes, 2017**). Il a même été proposé de classer le microbiote digestif comme un nouvel organe chez l'homme et de le nommer comme deuxième cerveau (**Ochoa-Repáraz & Kasper, 2016; Sherwin et al., 2018**). Donc, le microbiote intestinal désigne l'ensemble des micro-organismes vivant au sein du tractus gastro intestinal. De plus, la microflore du tractus gastro-intestinal a été estimée à peu près entre 10^{13} à 10^{14} cellules microbiennes. L'intestin contient ainsi 10 fois plus de bactéries que les cellules humaines qui tapissent les 400m^2 de surface intestinale (**Da Silva, 2013; Frayssinhes, 2017; Dolié, 2018**).

III.2. Composition du microbiote intestinal

Malgré la complexité de cet écosystème chez les animaux supérieurs, il est principalement représenté par un nombre limité de phylums bactériens, comme Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia et Actinobacteria, avec principalement les Firmicutes et les Bacteroidetes comme phyla dominant chez la plupart des mammifères (**Eckburg et al., 2005; Lankelma et al., 2017**). Ainsi, le génome bactérien combiné de différentes bactéries présentes est appelé « le microbiome ». Une autre notion essentielle pour mieux comprendre la composition du microbiote intestinal : « le métagénome » qui est l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire le génome de l'homme associé au microbiome (**Gevers et al., 2012**).

CHAPITRE III

Plus récemment, grâce à de nouvelles techniques de séquençage de la sous unité ribosomique 16S, quatre phylums majoritaires tapissant la surface du tractus gastro-intestinal chez l'homme, ont été révélés et sont les Firmicutes (86%), les Bacteroïdètes (9%), les Proteobacteria (1%) et les Actinobacteria (1%) (**Kovatcheva-Datchary et al., 2013; Peris-Bondia et al., 2011**).

En revanche, le microbiote le plus étudié est celui issu des fèces. Sa composition est proche du microbiote colique de l'homme, du rat et du caecale chez le lapin (**Calenge et al., 2014; Combes et al., 2011; Da Silva, 2013**).

Toutefois, la composition quantitative de chaque phyla chez les espèces animales, reste difficile à déterminer car la composition du microbiote est très différente entre les espèces et entre les individus eux-mêmes lorsqu'on se place au niveau des espèces bactériennes présentes. Elle est également dépendante de la méthode d'analyse employée (**Figures 6 & 7**) (**Ley et al., 2006; Kovatcheva-Datchary et al., 2013**).

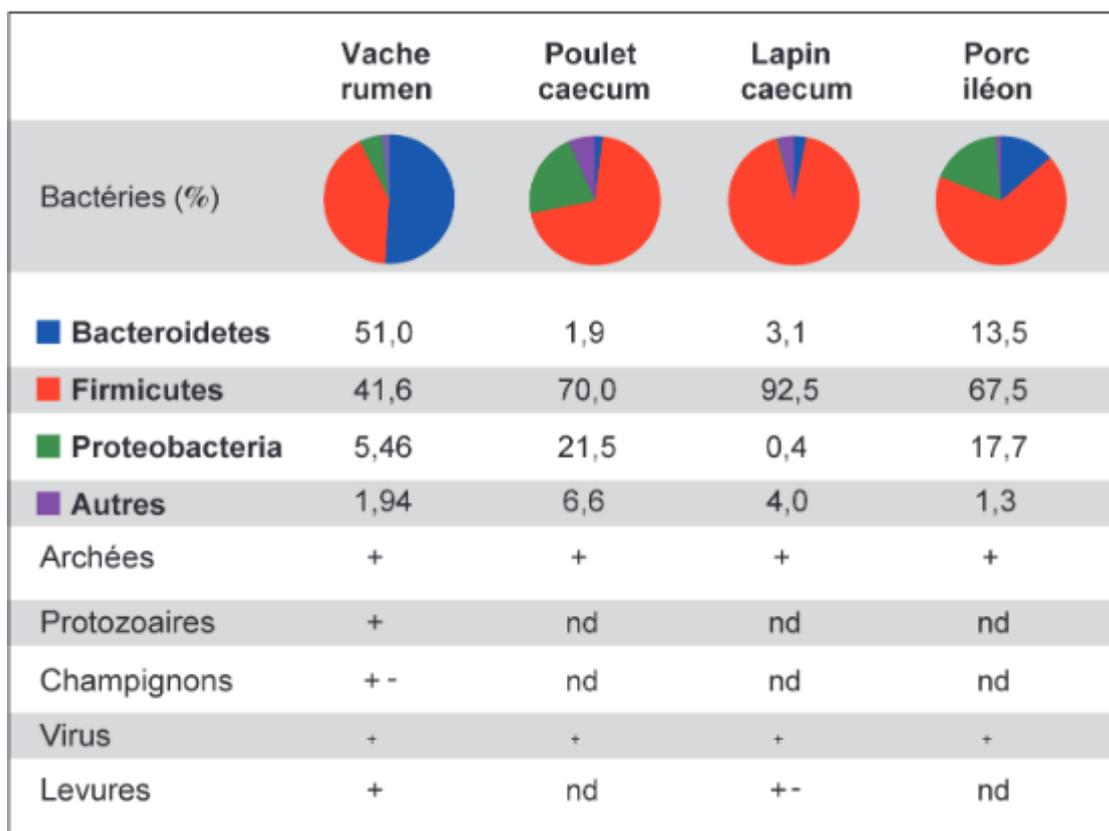


Figure 6 : Composition des microbiotes digestifs de la vache, du poulet, du lapin et du porc (**Calenge et al. 2014**)

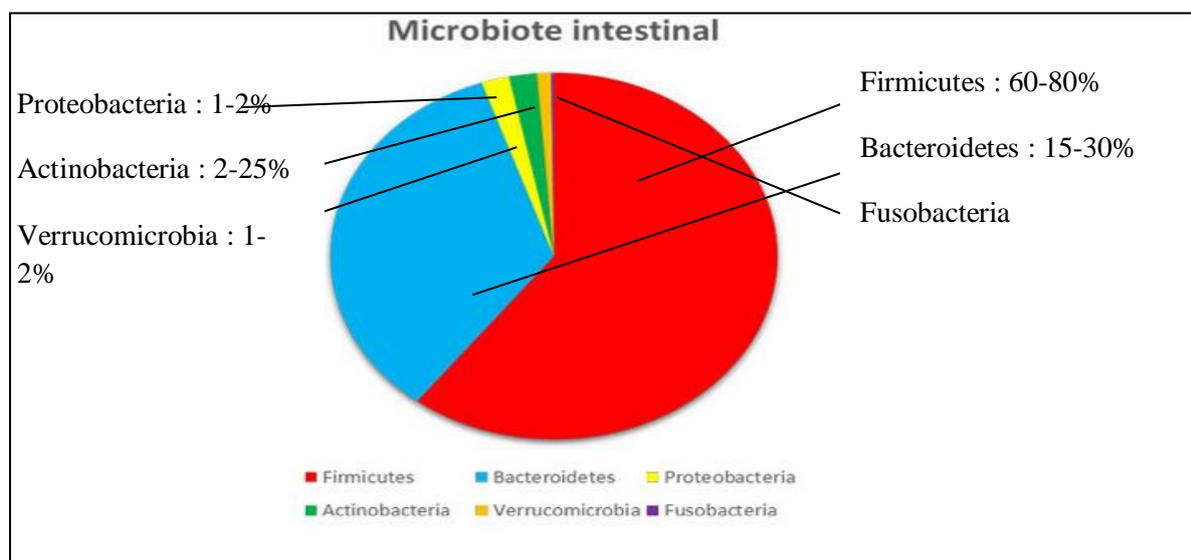


Figure 7 : Composition du microbiote digestif de l’homme (Cassard & Thomas 2021)

En outre, il a été constaté que plusieurs facteurs peuvent influencer la composition et la diversité du microbiote intestinal tels que la région intestinale, l’alimentation, la génétique de l’hôte, le mode d’accouchement, l’environnement, les conditions d’hygiène et l’utilisation des antibiotiques (Xiao et al., 2016; Marchesseau-David, 2019).

III.2.1. Description des principaux phylums

III.2.1.1. Les Firmicutes

Les Firmicutes sont des bactéries à Gram positif, qui comprennent trois classes dont les *Clostridia*, les *Erysipelotrichi* et les *Bacilli*. Il s’agit du phylum le plus représenté dans le microbiote intestinal (Rajilić-Stojanović & de Vos, 2014). Cependant, les *Mollicutes* ont été retirés du phylum étant donné le faible soutien général des marqueurs alternatifs (Ludwig et al., 2009).

En outre, le phylum des Firmicutes inclut les genres *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Lactobacillus* (dont plusieurs souches sont utilisées comme probiotiques). Les principaux genres retrouvés sont le *faecalibacterium* (*Faecalibacterium prausnitzii*) et la *roseburia* producteurs de butyrate qui, à de faibles concentrations, augmentent la fonction de la barrière épithéliale. Ainsi, le genre *Enterococcus* est constitué de cocci à Gram positif, les deux espèces majoritaires sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* et le genre *Streptococcus* contient de nombreuses espèces commensales de l’intestin tels que *S. salivarius* et *S. mitis* (Ravache, 2016).

CHAPITRE III

III.2.1.2. Les Bactéroidetes

Le phylum des Bactéroidetes renferme trois grandes classes constituées de *Bacteroidia*, *Flavobacteria* et *Porphyromonas*. Par contre, le genre *Bacteroides* est majoritaire et les espèces les plus abondantes sont *B. fragilis* et *B. thetaiotaomicron*. En effet, le phylum des Bactéroidetes est impliqué dans la dégradation des glucides complexes (**Frayssinhes, 2017**). Ainsi, *Bacteroides thetaiotaomicron* est connue pour son rôle essentiel dans l'absorption de certains nutriments, la maturation et la maintenance des cellules épithéliales du tube digestif (**Orbié, 2015**).

III.2.1.3. Les Actinobactéries

Les Actinobactéries partagent les caractéristiques des bactéries et des champignons (**Anandan et al., 2016; Ravache, 2016**). Ainsi, six classes sont identifiées dans le microbiote intestinal. Cependant, la famille des *Bifidobactériaceae* est considérée comme la plus abondante. Effectivement, le genre *Bifidobacterium* est le plus représenté dans le microbiote dont certaines espèces sont également utilisées comme probiotiques tels que *Bifidobacterium animalis* (**Jungersen et al., 2014**).

III.2.1.4. Les Protéobactéries

Les Protéobactéries sont minoritaires par rapport aux autres genres. La famille la plus représentée au niveau du microbiote est celle des *Entérobactériaceae* représentée par les genres *Escherichia*, *Desulfo vibrio* et *Helicobacter*. De plus, l'espèce la plus connue est *Escherichia coli*, bien qu'elle soit une bactérie commensale, elle peut être à l'origine de plusieurs infections (**Frayssinhes, 2017**).

III.2.1.5. Autres phylums

Il s'agit du phylum des Verrucomicrobia avec comme espèce majoritaire de ce phyla *Akkermansia mucinophila* et du phylum des Fusobactéries. Par ailleurs, ces derniers sont représentés en faible quantité dans le tractus gastro intestinal (**Bonaiti, 2012**).

III.3. Interactions microbiote-hôte : fonctions du microbiote intestinal

L'étude profonde du microbiote intestinal est donc essentielle afin de mieux comprendre la physiologie digestive de l'hôte que ce soit celle de l'homme ou des animaux de rente et pour améliorer les stratégies de nutrition et d'élevage. Ainsi, la microflore intestinale

est une flore au sein de laquelle les microorganismes capables d'exercer des activités bénéfiques sont plus nombreux et plus actifs que les microorganismes capables d'exercer des effets délétères pour la santé (Colarelli, 2010; Jandhyala et al., 2015).

III.3.1. Fonction immunitaire

Le tube digestif des mammifères est stérile à la naissance avec un système immunitaire immature, après la colonisation de ce tube par des bactéries environnementales dès les premiers jours et grâce aux biofilms trouvés à la surface des cellules épithéliales digestives, une interaction entre le microbiote et la muqueuse intestinale normale de l'hôte va stimuler le développement du système immunitaire. En effet, il y a un contact constant entre les antigènes du microbiote « les motifs microbiens très conservés MAMP (Microbe Associated Molecular Pattern) » et les récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptor) exprimés par les macrophages, donc une immunotolérance doit être développée pour empêcher une réponse non souhaitée du système immunitaire inné (Laffargue, 2015; Thoma-Uszynski et al., 2001; Thursby & Juge, 2017).

L'interaction entre le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte est représentée par l'effet immunomodulant que joue cette flore sur le GALT (tissu lymphoïde associé au tube digestif: Gut-Associated Lymphoid Tissue), ces organes lymphoïdes secondaires tels que les plaques de Peyer, les nœuds lymphatiques mésentériques, les cellules et les follicules lymphoïdes répartis dans la partie terminale de l'iléon et l'appendice vermiforme situé à l'extrémité distale du caecum. En effet, cette structure du système immunitaire digestive est commune à tous les mammifères, est responsable des défenses immunitaires spécifiques (immunité adaptative) (Beaugeri & Sokol, 2014; Dolié, 2018).

Ainsi, le rôle de la flore intestinale ne s'arrête pas au développement et à la maturation des organes secondaires associés à l'intestin (GALT) (Sommer & Bäckhed, 2013). Il a été démontré chez les souris axéniques de plaques de Peyer immatures, une lamina propria moins riche en lymphocytes intra-épithéliaux LT CD4⁺ et des taux d'IgA et d'IgG sériques plus bas que chez les animaux normaux (Macpherson & Harris, 2004). Donc, ces animaux possèdent un système immunitaire immature et déficient. En effet, une inoculation de ces animaux axéniques par un microbiote normal, a démontré qu'il avait un rôle primordial dans la maturation du système immunitaire (Bry et al., 1996; Renz et al., 2012).

III.3.2. Fonction défensive

En plus de son rôle dans le développement et la maturation du système immunitaire intestinal, le microbiote exerce un effet barrière vis-à-vis des bactéries pathogènes. Cette fonction protectrice est permise par deux mécanismes, d'une part il y a compétition pour les nutriments et d'une autre part, une compétition pour l'occupation des sites d'adhésion épithéliaux (Gill, 2003; Beaumont et al., 2020).

En outre, certaines bactéries du microbiote intestinal peuvent produire des substances antimicrobiennes telles que les bactériocines, les colicines et les acides gras à chaînes courtes, possédant des activités bactéricides qui détruisent les bactéries pathogènes. Ainsi, les bifidobactéries et les lactobacilles qui sont les genres les plus abondants au sein du microbiote intestinal ont été caractérisés par leurs propriétés antimicrobiennes (Fernandez, 2014; Afolayan et al., 2018).

Ainsi, le microbiote intestinal peut influencer l'expression des gènes des cellules épithéliales et régule la composition du mucus. Ce dernier est constitué de mucines et contient également des agents antibactériens comme le lysozyme, les immunoglobulines qui ont une grande importance dans la protection contre les bactéries pathogènes (Deplancke & Gaskins, 2001).

III.3.3. Développement et maturation du tractus digestif

De nombreuses études ont été menées chez les animaux axéniques et ont démontré que l'absence de la flore microbienne se traduit par un défaut de différenciation de la bordure en brosse de l'épithélium intestinal et une réduction de la régénération cellulaire qui est accompagnée par la diminution de l'épaisseur des villosités, des cryptes plus petites et une modification de la perméabilité épithéliale (Abrams et al., 1962; Falk et al., 1998; Willing & Van Kessel, 2009). D'autre part, les lapins ayant reçu une implantation d'un microbiote à la naissance, ont présenté un tube digestif plus développé (Combes et al., 2013).

III.3.4. Fonctions métaboliques

Les glucides et les protéines contenus dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon chez l'homme et le caecum du lapin, sont les principales sources d'énergie du microbiote intestinal. En effet, la biotransformation de ces différents substrats par le microbiote, permet d'une part, aux

bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, elle offre une diversité de métabolites indispensables pour l'hôte (**Gérard & Bernalier-Donadille, 2007**).

III.3.4.1. Métabolisme des glucides

Les fibres alimentaires sont des glucides fermentescibles. Alors que les enzymes de l'intestin grêle sont incapables de les hydrolyser, ils sont principalement constitués d'amidons résistants aux α -amylases de l'hôte et de polysaccharides végétaux (cellulose, hémicellulose, certaines pectines et xylanes) (**Mohamed, 2018**).

Chez l'homme, l'hydrolyse des glucides complexes s'effectue au niveau du côlon grâce aux enzymes appelées carbohydate-active enzymes ou CAZymes, il y a deux grandes familles, les glycoside-hydrolases (GH) et les polysaccharide-lyases (PL) ubiquitaires, qui catalysent la coupure des polysaccharides. Cependant, il a été estimé qu'un microbiote de 1000 espèces peut produire environ 56000 GH et PL (**El Kaoutari et al., 2014**).

Ainsi, différentes bactéries du microbiote colique sont dotées d'enzymes actives pour la dégradation en anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. La première étape est la dégradation des différents polymères en fragments plus petits (oligosides, oses) qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharidase, glycosidases) produites par les bactéries dites fibrolytiques. De plus, les principales espèces bactériennes pour lesquelles une activité hydrolytique a été démontrée appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*, ainsi qu'aux *Clostridium*, *Eubacterium*, et *Enterococcus*. D'autre part, les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes (AGCC) et en gaz tels que le CO₂, le CH₄ et H₂ (produits finaux de la fermentation). Concernant les AGCC, il s'agit de l'acétate produit par des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* (**Landman & Quévrain, 2016**). Le butyrate est directement consommé par l'entérocyte devenant sa principale source énergétique. Il joue un rôle primordial dans la prolifération et la différenciation cellulaire ainsi que dans l'activation des lipoxygénases qui diminuent l'inflammation. Il va également permettre une immuno-modulation de la muqueuse. De plus, l'acétate et le propionate sont absorbés par l'épithélium et redistribués dans la circulation

CHAPITRE III

générale. Ensuite, ils sont métabolisés dans le foie pour être utilisés comme substrats de la néoglucogénèse et de la lipogénèse(**Figure 8**)(**Tremaroli & Bäckhed, 2012**).

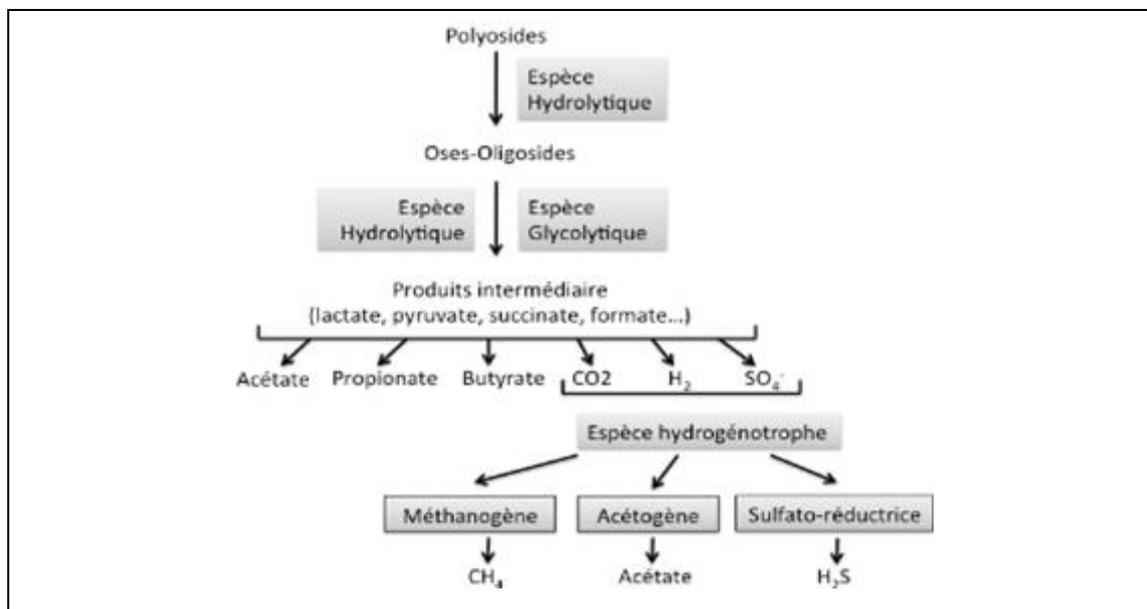


Figure 8: Chaîne trophique de la dégradation des polyosides (**Bernalier-Donadille, 2004**)

III.3.4.2. Le métabolisme des lipides

Les acides gras alimentaires sont majoritairement absorbés au niveau de l'intestin grêle, certains genres de bactéries du microbiote sont capables d'oxyder, de réduire et d'hydroxyler les lipides non absorbables à travers leurs activités de lipase tandis que d'autres bactéries à Gram positif possèdent des activités phospholipasique (**Gérard, 2012**). Assurément, les lipides au niveau du colon ont plusieurs origines telles que le cycle entéro-hépatique (acides biliaires, hormones stéroïdes), l'alimentation, la desquamation de l'épithélium colique ou les bactéries (**Orbié, 2015**).

Par ailleurs, le microbiote est capable de métaboliser le cholestérol en coprostanol qui est éliminé via les fèces, mais les micro-organismes responsables de cette réaction sont peu connus. Une étude réalisée par **Gérard & Bernalier-Donadille, (2007)**, a permis d'identifier le rôle d'une souche proche de l'espèce *Bacteroides* dans le métabolisme du cholestérol. Ainsi, les acides biliaires provenant du cycle entéro-hépatique seront déconjugués par les bactéries intestinales (espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*) puis ils seront éliminés dans les selles. De ce fait, les hormones stéroïdes, comme certains xénobiotiques subissent les mêmes réactions que les acides biliaires sous l'action principale d'*Escherichia coli*, des *Bacteroides* et plus minoritairement des *Clostridium*, des

Lactobacillus, des *Eubacterium* et des *Peptococcus* (Marchesseau-David, 2019; Ridlon et al., 2006; Salonen et al., 2014).

III.3.2.3. Le métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines est quantitativement moins importante que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries du microbiote. En outre, certaines bactéries sont incapables de fermenter les glucides et utilisent principalement les acides aminés comme source d'énergie, comme les genres *Clostridium*, *Acidaminococcus* et *Peptococcus*. De plus, l'activité protéasique que possède un grand nombre de ces bactéries, permet de dégrader les protéines en peptides (Frayssinhes, 2017; Landman & Quévrain, 2016).

Ces processus de dégradation et de partage des acides aminés entre microorganismes aboutissent à la production d'AGCC et d'ammoniac (NH₃). Ainsi, les acides aminés sont majoritairement fermentés par désamination des bactéries protéolytiques, cela va conduire à la production d'AGCC et d'ammoniaque. De même, l'ammoniaque suit deux voies distinctes, la première qui consiste à la transformation de l'urée dans le foie pour être éliminée dans les urines et la deuxième qui représente leur utilisation avec les hydrates de carbone par les bactéries afin de former des acides aminés indispensables pour le métabolisme microbien (Landman & Quévrain, 2016; Salonen & de Vos, 2014; Salonen et al., 2014).

Chez le lapin, le cæcum joue un rôle essentiel dans la digestion des aliments, ce dernier est considéré comme le siège de diverses activités microbiennes (enzymatiques et fermentaires), car il n'y a aucune sécrétion enzymatique endogène dans le cæcum (Kimse et al., 2011; Lebas, 2008). De plus, la production d'acides gras volatils (AGV) (C₂: 75% - C₃: 5-10% et C₄: 10-18%) est assurée par l'activité amylolytique et cellulolytique (*Eubacterium* et *Bacteroides*) de la flore cæcale. D'autre part, une partie importante de ces acides est absorbée tandis que l'autre reste dans le milieu. De même, il y a une production de l'ammoniaque principalement produit par *Clostridium* et *Bacteroides vulgates* et en grande partie absorbée et retrouvée dans le sang du système porte (Crociani et al., 1984; Lebas, 2008).

III.3.2.4. La synthèse de vitamines et l'absorption des ions

Les vitamines sont des éléments essentiels pour le bon fonctionnement du corps. Cependant, ce dernier n'est pas capable de synthétiser la majorité des vitamines, donc elles doivent être fournies de manière exogène par l'alimentation. En outre, les micro-organismes du microbiote intestinal jouent un rôle dans la synthèse de facteurs vitaminiques, grâce aux

CHAPITRE III

nombreuses bactéries lactiques et bifidobactéries en particulier celles capables de synthétiser la vitamine K2 (ou ménaquinone) et un certain nombre de vitamines du groupe B (vitamine B1 ou thiamine, vitamine B2 ou riboflavine, vitamine B5 ou acide pantothénique, vitamine B6 ou pyridoxine, vitamine B9 ou folates et vitamine B12 ou cobalamine) (Le Blanc et al., 2013; Castanys-Muñoz et al., 2016). De plus, le microbiote joue un rôle important dans les échanges électrolytiques essentiellement dans l'absorption du calcium, du fer et du magnésium (Skrypnik & Suliburska, 2018; Salonen & de Vos, 2014).

III.3.2.5. Le métabolisme des xénobiotiques et des hormones stéroïdiens

Les xénobiotiques et les hormones stéroïdiennes suivent dans l'ensemble le même cycle entérohépatique que les acides biliaires. Ainsi, les xénobiotiques entrent dans le cycle entérohépatique suite à une déconjugaison par des bactéries ayant une activité β -glucuronidase puis ils seront réabsorbés (Figure 9) (Gill & Rowland, 2002).

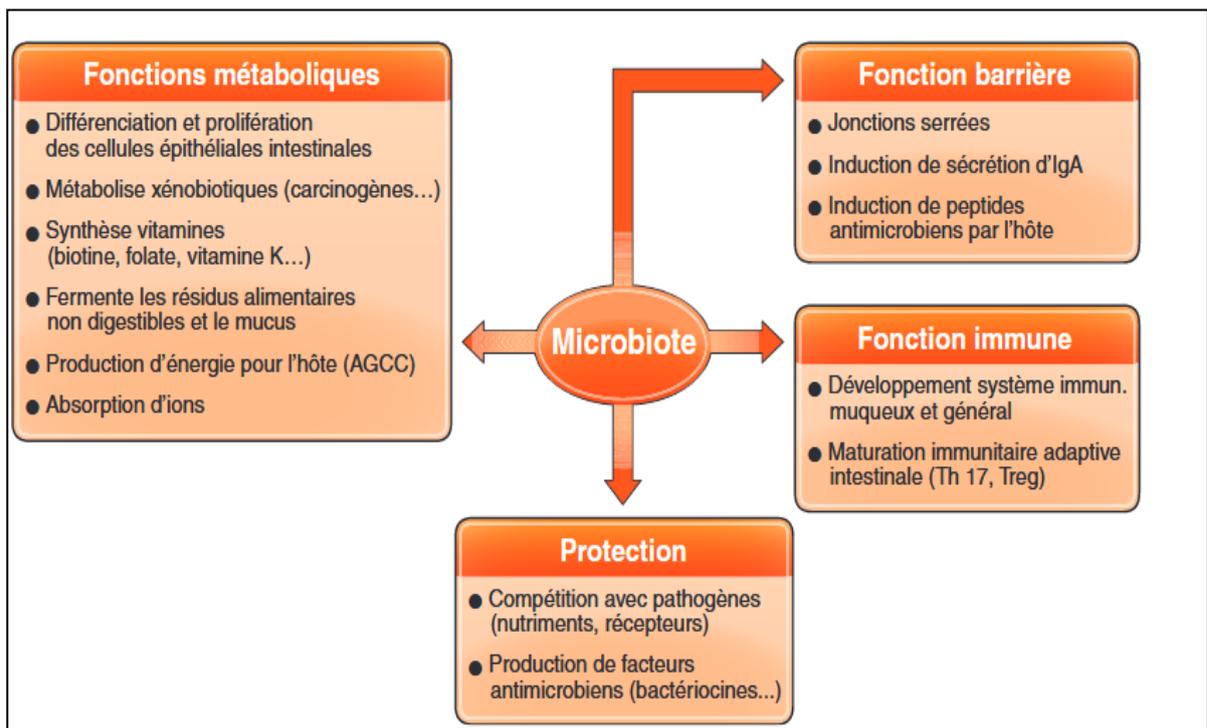


Figure 9: Principales fonctions du microbiote intestinal vis-à-vis de l'hôte (Beaugeri & Sokol, 2014)

III.4. Relation entre le microbiote et les pathologies

Vu le rôle fondamental que le microbiote intestinal joue dans l'établissement de la réponse immunitaire, ainsi que dans différentes voies métaboliques essentielles de l'hôte et grâce à l'avènement de techniques dites métagénomiques, des données de plusieurs travaux ont permis d'établir des corrélations entre le déséquilibre de la flore intestinal ou une dysbiose et le développement de certaines pathologies digestives, telles que le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires intestinales chroniques (la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn), les colites, la maladie cœliaque, la pullulation du grêle, l'entérocolite nécrosante mais également dans les cas d'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 1 et 2, de l'asthme, de la maladie de parkinson et de l'alzheimer (**El Kaoutari et al., 2014**).

III.4.1. L'obésité et le syndrome métabolique

L'obésité et le syndrome métabolique (MetS) sont devenus un problème croissant en santé publique, en raison de leur prévalence accrue, de l'augmentation des modes de vie sédentaires et de l'apport calorique excessif des aliments transformés riches en graisses et en sucre. Ainsi, il existe plusieurs définitions du MetS, mais la plupart d'entre elles le décrivent comme un groupe d'altérations cardiovasculaires et métaboliques comme l'obésité abdominale, une lipoprotéine haute densité réduite (HDL) et une élévation du cholestérol des lipoprotéines basse densité (LDL), des triglycérides élevés, une intolérance au glucose et une hypertension. De plus, le diagnostic nécessite la présence de trois de ces cinq critères (**Lozano et al., 2019**).

Le microbiote intestinal pouvant être un facteur environnemental influençant l'obésité et les différents syndromes associés grâce à son rôle dans le métabolisme des glucides et des lipides surtout lors du stockage des graisses. Ces effets seraient liés à l'induction de la lipogénèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes suite à la modification du microbiote intestinal. Ainsi, il peut diminuer l'oxydation des acides gras dans le muscle et influencer également la régulation hormonale de l'homéostasie du glucose (**Bäckhed et al., 2004; Cani & Delzenne, 2009; Landman & Quévrain, 2016**).

D'autre part, l'investigation du rôle du microbiote intestinal dans la régulation pondérale provient initialement d'études portant sur des souris et qui montrent que les souris axéniques ont une adiposité moindre alors qu'elles mangent et dépensent plus que les souris conventionnelles et normalement colonisées (contrôles) (**Dolié, 2018**). La transplantation

fécale issue de souris axéniques rendues obèses par régime gras, induit chez ces dernières une prise de masse grasse, ainsi qu'une stéatose hépatique et une inflammation dite de bas grade.

Des modèles de souris suggèrent que ces phénomènes passeraient par une perméabilité intestinale accrue et une translocation des bactéries dans l'organisme, provoquant une endotoxémie (concentration des lipopolysaccharides) en partie responsable des complications fréquemment associées à l'obésité. De plus, il existe dans le microbiote fécal, une proportion augmentée de Firmicutes et diminuée de Bacteroidetes, comparativement aux sujets minces, la perte de poids semble être corrélée avec l'augmentation de la proportion de Bacteroidetes (**Aron-Wisnewsky & Clément, 2016**). L'augmentation des Firmicutes est principalement le résultat d'une augmentation de l'abondance de Clostridium (cluster XIVa), qui contient de nombreuses espèces productrices de butyrate telles que *Faecalibacterium prausnitzii*. Par contre, d'autres études n'ont trouvé aucune altération ni même augmentation des *Bacteroidetes* par rapport aux personnes maigres. Bien que ces résultats soient contradictoires, la diversité plus faible des espèces et la présence de bactéries plus aérotolérantes chez les personnes obèses ont été clairement démontrées (**Villanueva-Millán et al., 2015**).

D'autre part, une étude sur le microbiote fécal de souris rendues obèses par une mutation du gène codant pour la leptine (hormone qui contrôle la sensation de faim) a montré que l'abondance de la bactérie *Akkermania muciniphila* dégradant le mucus et appartenant au phylum *Verrucomicrobia* est réduite de 3300 fois par rapport aux souris du groupe témoin (non mutées). En outre, le traitement par gavage oral de ces souris obèses avec un probiotique contenant *Akkermania muciniphila* entraîne une forte réduction du poids et de la proportion du gras corporel. Cependant, le mécanisme d'action de cette bactérie reste inconnu (**Festi et al., 2014; Shin et al., 2019; Zhang et al., 2019**).

Aussi, d'après une étude réalisée par **Cox et al., (2014)** sur l'induction de l'obésité par une modification du microbiote, l'exposition à la pénicilline à dose infra-thérapeutique semble amplifier l'accumulation de graisse viscérale chez la souris adulte.

III.4.2. Le diabète

Dans le diabète de type 1, il existe une pénurie de cellules β pancréatiques, qui produisent de l'insuline, en raison de la destruction auto-immune (**Delpech, 2015**). En revanche, le diabète de type 2 est caractérisé par un faible niveau de récepteurs d'insuline et / ou une résistance à l'insuline en raison d'un défaut dans la cascade d'insuline (**Cleypssac, 2011**).

En outre, les premiers stades du diabète de type 1 se développent généralement tôt dans la vie. La communauté microbienne intestinale est alors façonnée et influencée par des facteurs tels que la génétique de l'hôte, le mode d'administration, le régime alimentaire et des facteurs externes comme le traitement par les antibiotiques. Ainsi, le microbiote intestinal chez les sujets atteints de diabète sucré préclinique de type 1, se caractérise par un niveau élevé de *Bactéroïdes*, un manque de bactéries productrices de butyrate et de lactate, une diversité bactérienne et fonctionnelle réduite et une faible stabilité communautaire (**Knip& Siljander, 2016**).

Assurément, le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la régulation des différentes voies métaboliques qui sont importantes dans l'homéostasie du glucose et la pathogenèse du diabète de type 2 (**Delzenne& Cani, 2008**). Plusieurs études chez les souris ont montré que les souris obèses diabétiques présentaient une abondance plus élevée de *Firmicutes*, *Proteobacteria* et de *Fibrobacteres* que les souris maigres (**Geurts et al., 2011**). Certaines souches de probiotiques comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, sont capables de moduler l'homéostasie du glucose. En outre, un faible pourcentage de bactéries *clostridium* qui sont des bactéries productrices de butyrate ont été observées chez des diabétiques de type 2, car le butyrate produit par certaines bactéries empêche la translocation des composés endotoxiques produits par certaines bactéries du microbiote intestinal. En effet, ce genre semble avoir un rôle dans le développement de la résistance à l'insuline (**Hur & Lee, 2015; Muscogiuri et al., 2019**).

III.4.3. La dysbiose intestinale liée à la prise d'antibiotiques

Une administration de doses infra-thérapeutiques de pénicillines chez la souris ne réduit pas l'abondance ni la diversité taxonomique du microbiote intestinal mais modifie la composition du microbiote. Chez la souris, la concentration de souches bactériennes telles que *Lactobacillus*, *Allobaculum*, *Rikenellaceae* et *Candidatus arthromitus* est ainsi réduite. Leur diminution est décrite comme contribuant à la modification du métabolisme des acides gras, à la majoration de l'adiposité du foie, à l'accumulation de graisse viscérale et à l'augmentation de l'insulinémie (**Cox et al., 2014**). En outre, l'antibiothérapie chez la souris entraîne une baisse de la motilité gastro-intestinale (**Ge et al., 2017**). Ainsi, elle induit à des modifications de communautés bactériennes et de microbiome en augmentant le risque d'infection à *Clostridium difficile*, les toxines produites par cette bactérie (toxine A « entérotoxine » et toxine B « Cytotoxine ») peuvent être responsables de diarrhées post antibiothérapie et de

colites pseudomembraneuses. Chez le lapin, des cas de clostridiose causés par *C. difficile* sont caractérisés par une entérocolite à contenu caecal (Burgaud, 2010).

III.5. Modulation du microbiote intestinal

L'observation selon laquelle la dysbiose intestinale est associée à des maladies humaines et aux variations de nombreux caractères d'intérêt des animaux d'élevage, en particulier la santé, donne la possibilité de manipuler le microbiote intestinal afin de prévenir ou de guérir les pathologies (Combes et al., 2011; Kovatcheva-Datchary et al., 2013; Yadav & Jha, 2019). Pour moduler la population de bactéries du microbiote intestinal, de nombreuses pistes sont explorées. Notamment celle d'un enrichissement de l'alimentation en prébiotiques et en probiotiques ou la transplantation fécale (Combes et al., 2011).

III.5.1. Les probiotiques

III.5.1.1. Historique

En 1907, Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) affirma que les bactéries de l'acide lactique offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Il disait à l'époque que la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rendait possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles. Ainsi, il a développé un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela le bacille bulgare (Gasbarrini et al., 2016).

En 1908, la première *bifidobactérie* a été isolée par un membre de l'institut Pasteur (pédiatre français) : Henry Tissier à partir d'un enfant en bonne santé nourri au sein, il l'appela ainsi *Bacillus bifidus communis* (maintenant nommée *Bifidobacterium bifidum*). Tissier affirma que la bifidobactérie réduirait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et recommanda son administration aux enfants souffrant de ce symptôme. En 1917, une souche non pathogène d'*Escherichia coli* a été isolée par le professeur allemand Alfred Nissle à partir de selles d'un soldat qui n'avait pas développé d'entérocolite lors d'une épidémie sévère de shigellose (Dolié, 2018).

En 1954, Ferdinand Vergin nomma les bactéries capables de synthétiser ces substances positives pour l'hôte « probiotiques ». Selon l'étymologie grecque du mot, «*pro* » qui signifie « pour » et « *bios* » « la vie », Vergin montre bien l'opposition entre les termes antibiotiques et probiotiques et chercha à souligner l'importance des effets bénéfiques qu'apportent ces microorganismes sur la flore intestinale (Vergin, 1954).

En 1965, Lilly et Stilwell définissent les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes **(Colarelli, 2010)**.

III.5.1.2. Définition

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels et traditionnels. Par ailleurs, ils sont également appelés synbiotiques lorsqu'ils sont constitués de combinaisons appropriées de prébiotiques et de probiotiques. Ainsi, les synbiotiques exercent un effet pré et probiotique **(Favre, 2004; Orbié, 2015)**.

III.5.1.3. Mécanismes d'actions des probiotiques

Les probiotiques ne colonisent pas toujours le tractus intestinal pour exercer leurs effets. Certains probiotiques comme *Bifidobacterium longum* font partie de la microflore intestinale humaine, tandis que d'autres comme *Lactobacillus casei* exercent indirectement leurs effets de manière transitoire au fur et à mesure de leur passage en remodelant ou en influençant la communauté microbienne existante **(Gogineni et al., 2013)**. Le tableau ci-dessous représente les principaux mécanismes d'action des probiotiques sur l'hôte.

Tableau 2 : Divers mécanismes d'action des probiotiques sur les cellules de l'intestin humain(Gogineni et al., 2013)

Mode	Processus	Mécanisme	Exemple
Fonction barrière	Diminution de l'apoptose des cellules épithéliales	Diminution de la production des TF- α	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
	Augmentation de la production de mucine	Augmentation de l'expression de MUC 2	<i>Lactobacillus spp.</i>
Peptides antimicrobiens des cellules hôtes	Défensines (hBDprotein)	Augmentation de la régulation de Défensines	Souche <i>E coli</i> DSM 17252S2
	Cathelicidines	Par la production de butyrate	
Facteurs antimicrobiens probiotiques	Abaisser le pH luminal	Sécrétion des Acides gras de courtes chaînes	La plupart des bactéries probiotiques
	Production de Bactériocines	Par les probiotiques à Gram positif	
	Production de microcines	Par les probiotiques à Gram négatif	
Adhérence épithéliale	En faisant concurrence aux agents pathogènes	Directement ou indirectement en produisant des protéines qui bloquent l'adhérence	N.D
Modulation du système immunitaire de l'hôte	Blocage des molécules pro- inflammatoires	En atténuant la sécrétion d'IL-8 ou en bloquant la dégradation du facteur contre-régulateur I κ B	Probiotiques <i>Salmonella tyhimurium</i> VSL # 3
	Augmentation de l'immunité mucoale	Augmentation de la production des Ig A	<i>L. casei</i>
Interférence avec la signalisation de détection de Quorum	Bloque la communication entre les bactéries pathogènes	En sécrétant des molécules qui bloquent la signalisation de la détection du quorum	<i>L. acidophilus</i>

Abréviations: TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha; MUC 2: Mucine 2, hBD: la sous-unité Delta d'hémoglobine; IL-8: interleukine 8; et I κ B: inhibiteur de kappa, N.D :non déterminée

III.5.1.4. Les principaux micro-organismes probiotiques

➤ Chez l'homme

CHAPITRE III

Un probiotique appartient à la flore commensale transitoire, il ne doit pas être pathogène ou carcinogène et doit survivre dans l'aliment et dans le tractus intestinal. Parmi les microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'homme, les bactéries lactiques, hôtes naturels de la microflore intestinale de l'homme ou du microbiote. Ainsi, les probiotiques les plus étudiés appartiennent aux genres: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* (Coudeyras & Forestier, 2010).

-Le genre *Lactobacillus*

Les *Lactobacillus*, bactéries à Gram positif, anaérobies aérotolérantes et acidophiles pour la plupart, sont largement utilisées comme probiotiques, notamment les espèces *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* (Makarova et al., 2006).

-Le genre *Bifidobacterium*

Le genre *Bifidobacterium* regroupe des bactéries à Gram positif, anaérobies strictes, en forme de Y, qui ne produisent pas de spores. De plus, de nombreuses espèces sont utilisées comme probiotiques, plus particulièrement les espèces *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* et *Bifidobacterium breve* (Lee & Salminen, 2009).

-Les levures du genre *Saccharomyces*

Les levures *Saccharomyces cerevisiae* et *Saccharomyces boulardii*, retrouvées dans les produits fermentés comme la bière, les dérivés du lait et les yaourts, sont également des probiotiques (McFarland, 2007). En outre, *Saccharomyces boulardii* qui est une levure tropicale isolée à partir de divers fruits tropicaux (lychees, papaye), a été découverte après avoir constaté que la population originaire de l'Asie du Sud-est, utilisait la peau de ces fruits comme médicaments anti diarrhéiques (Anonyme 3, 2018).

➤ Chez les animaux de rente

Selon Tournut, (1989), les bactéries utilisées comme probiotiques en élevage peuvent être classées en :

-Aérobies sporulés

Genre *Bacillus*

- a) *Bacillus cereus*, variété toyoi ou *B. toyoi*
- b) *B. cereus*, variété Caron
- c) *B. coagulans* (*Lactobacillus sporogenes*)
- d) *B. subtilis* (*B. natto*)

-Aérobies stricts formant des spores

CHAPITRE III

Genre *Clostridium*

Clostridium butyricum

-Bacilles formant de l'acide lactique

a) *Bifidobacterium thermophilum*, *Bifidobacterium pseudolongum*;

b) *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus helveticus*;

c) *Enterococcus faecalis* (*Streptococcus faecalis*) ou *Enterococcus faecium* (*Streptococcus faecium*).

-Levure

Saccharomyces cerevisiae

III. 5.1.5. Les critères de sélection des probiotiques

Le tableau 3, montre les critères de sélection des probiotiques.

Tableau 3 : Critères de sélection des probiotiques à application intestinale (**Rousseau, 2004**)

Critères de sécurité	<ul style="list-style-type: none">* Souche pour l'usage humain d'origine humaine (isolée du tractus intestinal d'un homme sain) ou alimentaire (utilisée dans les produits fermentés)* Souche déposée dans une collection de cultures reconnues internationalement* Souche caractérisée par des techniques phénotypiques et génotypiques* Historique de non pathogénicité* Pas de dé-conjugaison excessive des sels biliaires au risque d'induire des lyses cellulaires* Pas de transmission possible de gènes de résistance aux antibiotiques.* Pas de dégradation excessive du mucus
Critères fonctionnels	<ul style="list-style-type: none">* Tolérance à l'acidité et aux enzymes gastriques* Tolérance à la bile et aux enzymes digestives* Adhésion aux cellules intestinales et persistance dans le tractus gastro-intestinal* Immuno-stimulation* Production de substances antimicrobiennes et antagonisme vis-à-vis des pathogènes* Effets sur la santé documentés.
Critères technologiques	<ul style="list-style-type: none">* Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini* Conservation des propriétés probiotiques après production

III.5.1.6. Le rôle des probiotiques dans le traitement et la prévention de certaines pathologies

➤ Mécanisme d'action des probiotiques dans le cadre du syndrome métabolique

❖ *Le contrôle glycémique*

Une synthèse de données effectuée par **Firouzi et al., (2013)** et se basant sur des études chez l'animal et l'homme, a permis d'étudier l'impact des probiotiques sur les

paramètres de l'homéostasie du glucose. Ainsi, seize études sur dix-sept chez l'animal et trois études sur quatre chez l'homme ont mis en évidence des améliorations significatives d'au moins un paramètre lié à l'homéostasie du glucose. De plus, un essai clinique mené par **Tonucci et al., (2017)** a permis de conclure que la consommation quotidienne de lait fermenté contenant du *L. acidophilus* La-5 et *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 a amélioré le contrôle glycémique chez des volontaires atteints de diabète sucré de type 2, ce qui suggère que la présence de probiotiques dans la boisson a contribué au contrôle du diabète.

D'autre part, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la modulation immunitaire contribuait à améliorer le contrôle glycémique après une supplémentation en souches de probiotiques. En ce sens, le contrôle glycémique et la résistance à l'insuline sont associés à l'interaction d'un ensemble de cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires clés comme l'adiponectine, la résistine, l'IL -6 et TNF- α qui ont contribué directement à l'homéostasie du glucose (**Firouzi et al., 2013; Cani & Everard, 2014; Tonucci et al., 2017**).

❖ *L'effet hypocholestérolémique*

Guo et al., (2011) ont réalisé une méta-analyse pour évaluer les effets des probiotiques sur les taux de lipides sanguins. Ils ont pu démontrer que les probiotiques diminuent les concentrations du LDL (lipoprotéines de basse densité) et du CT (Cholestérol total) chez les sujets présentant des taux de cholestérol normaux, élevés et limités.

L'un des mécanismes responsable de l'effet hypocholestérolémiant des probiotiques est lié à l'assimilation et / ou à l'incorporation de la molécule de cholestérol dans la membrane cellulaire des bactéries pendant la phase de croissance microbienne (**Kumar et al., 2012**).

D'un autre côté, la liaison du cholestérol à la surface de la cellule peut se produire indépendamment de l'état physiologique de la cellule (vivante ou morte) (**Kimoto et al., 2002**). Par ailleurs, une étude menée in vitro par **Choi & Chang, (2015)** a permis de démontrer que *L. Plantarum* EM a une grande capacité à lier la molécule de cholestérol à sa surface cellulaire, quelle que soit sa viabilité. Ainsi, ce mécanisme d'action peut réduire l'absorption du cholestérol par le tractus gastro-intestinal après la liaison de cette molécule lipidique à la surface des cellules de probiotiques (**Choi & Chang, 2015; Lye et al., 2010**).

En plus, l'inhibition de la réabsorption des acides biliaires médiés par leur hydrolyse à partir de certaines bactéries probiotiques comme les *lactobacilles* et les *bifidobactéries*, augmente la déconjugaison des acides biliaires, ce qui permet de supprimer l'absorption du cholestérol dans la circulation entérohépatique. En outre, l'inhibition de la circulation entérohépatique conduit à la synthèse de plus d'acides biliaires, qui utilisent le cholestérol circulant (**Guo et**

al., 2011; Million et al., 2012; Miglioranza Scavuzzi et al., 2015; Xavier-Santos et al., 2020).

L'augmentation des taux de l'HDL (lipoprotéines de haute densité) après un traitement par les probiotiques pourrait être le résultat d'une réduction des taux de triglycérides (TG) sériques. Dans les états hypertriglycéridémie, les particules HDL vont porter le cholestérol pour TG avec LDL et VLDL et donc deviennent riches en TG. Les particules HDL riches en TG sont plus catabolisées dans le foie que les particules HDL normales. Par conséquent, la réduction des taux sériques de TG souvent observée dans les traitements par les probiotiques peut indirectement conduire à une augmentation des taux sériques HDL (Eslamparast et al., 2014).

❖ *Effet sur le gain du poids (Obésité)*

Une étude réalisée sur des souris ayant reçu un régime riche en cholestérol pendant 9 semaines, supplémentées par *Lactobacillus curvatus* HY7601 combiné avec *Lactobacillus plantarum* KY1032, a permis de démontrer une diminution très significative du gain du poids corporel et une réduction de la masse de graisse corporelle (Park et al., 2013). D'autre part, Million et al., (2012) ont effectué une méta-analyse comparative de plusieurs études tenant compte de l'effet des espèces de *Lactobacillus* sur le poids corporel chez les humains et les animaux et ont constaté que les espèces *L. fermentum* et *L. ingluviei*, *L. plantarum* étaient associées à une perte de poids seulement chez les animaux et *L. gasseri* était associée à une perte de poids chez les animaux et les humains.

D'autres probiotiques ayant montré des effets anti-obésité incluent la bactérie lactique d'origine végétale *Pediococcus pentosaceus* LP 28, *Bacteroides uniformis* CECT7771 et *Akkermansia muciniphila*. Cette dernière est une bactérie que dégrade la mucine qui réside et colonise abondamment la couche du mucus (Kobyliak et al., 2016).

Cependant, les mécanismes impliqués dans la réduction du poids corporel ne sont pas clairs, mais les études pointent le doigt vers la réduction de la taille des adipocytes, l'inhibition de l'adipogenèse et la suppression de l'apport énergétique (Miglioranza Scavuzzi et al., 2015).

❖ *Effet anti-hypertenseur*

Une étude menée sur des rats a montré que les probiotiques ont contribué à la réduction de la pression artérielle par la dégradation des protéines de la matrice alimentaire, principalement les protéines du lait, libérant des peptides bioactifs avec un effet hypotenseur agissant sur le système rénine-angiotensine. Ainsi, l'activité protéolytique de divers

probiotiques à travers le processus de fermentation peut aider à libérer des peptides inhibiteurs de l'ECA(Enzyme de conversion de l'angiotensine) responsables d'un effet hypotenseur (Xavier-Santos et al., 2020).

➤ **Mécanismes d'action des probiotiques et leurs effets positifs sur d'autres pathologies**

❖ ***Diarrhée associée aux antibiotiques***

Plusieurs essais cliniques ont été menés en utilisant *Saccharomyces boulardii* pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA), ils ont conclu que *S. boulardii* était un agent efficace pour la prévention de la DAA. Avec un nombre croissant d'essais au cours des dernières années sur le rôle des probiotiques dans la prévention de la DAA, de nouvelles méta-analyses sur une seule souche sont maintenant publiées. En outre, une méta-analyse de six essais cliniques a permis de conclure que *S.boulardii* est efficace pour prévenir la colite à *C. difficile* induite par les antibiotiques avec un risque relatif à 0,59 (Ruemmele & Goulet, 2007). De plus, plusieurs essais cliniques ont montré l'efficacité de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) dans la prévention de la DAA (Armuzzi et al., 2001; Surawicz et al., 1989). Aussi, différents effets positifs sont attribués aux probiotiques. Cependant, des études doivent encore être renforcées afin de confirmer certains bienfaits et de bien comprendre les mécanismes d'action de chaque souche. Ces effets sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets positifs des probiotiques sur la santé(Rousseau, 2004)

Evidences scientifiques prometteuses	
Effets des probiotiques	Mécanismes des probiotiques
Aide à la digestion du lactose	*Action de la β -galactosidase bactérienne
Réduction du risque des diarrhées	*Activité anti-pathogène *Stimulation du système immunitaire
Diminution des allergies alimentaires	*Amélioration de la fonction barrière de la muqueuse *Stimulation du système immunitaire *Dégradation des protéines allergènes
Prévention du cancer du côlon	*Dégradation de carcinogènes *Production de composés anti-mutagéniques *Modulation des enzymes fécales carcinogéniques *Stimulation du système immunitaire
Résistance contre les maladies inflammatoires et irritables des intestins	Activité anti-pathogène et stimulation du système immunitaire
Diminution des infections à <i>Helicobacter pylori</i>	Activité anti-pathogène

III.5.2. L'utilisation des probiotiques chez le lapin

L'utilisation des probiotiques a pour but d'obtenir un bon équilibre de la flore intestinale. Cet équilibre agit sur la croissance, le développement de l'animal, l'influence des besoins nutritionnels. Il affecte également la morphologie du tractus digestif, modifie les substances endogènes et exogènes contenues dans la lumière intestinale et joue un rôle dans la multiplication des germes, pathogènes ou non pathogènes. Ainsi, suivant l'importance ou la nature du déséquilibre de la flore, le probiotique a une indication médicamenteuse ou une indication de facteur de croissance (Tournut, 1989).

Par ailleurs, il y a peu d'études sur les probiotiques chez le lapin, comparés aux autres espèces d'élevage. Plusieurs études existent et sont limitées à l'évaluation de l'effet sur la croissance, la conversion alimentaire, la reproduction et la mortalité, la qualité de la viande et certain paramètres sanguins (Gidenne et al., 2007; Simonová et al., 2008 Ezema & Eze, 2012; Amaravadhi et al., 2012; Chandra et al., 2014; Abdelhady & El-Abasy, 2015; ; Lauková et al., 2015; Kalma et al., 2017). De plus, l'activité caecale et la digestibilité sont également étudiées (Kamra et al., 1996; Kimsé et al., 2008; Combes et al., 2011). En effet,

la plupart des études révèlent que l'utilisation de probiotiques pourrait améliorer le poids corporel, le gain de poids, l'ingestion d'aliments et pourrait avoir un effet positif sur les paramètres hémato-biochimiques, les caractéristiques de la carcasse du lapin et la stabilité de la flore caecale. De plus, cette espèce est très sensible aux maladies entériques telles que les entérites particulièrement en période de sevrage. Ces problèmes peuvent être évités grâce aux probiotiques qui contiennent des levures, des bactéries vivantes ou des spores bactériennes (Sharma et al., 2016).

En revanche, bien que le lapin puisse offrir de multiples avantages, en raison de sa similitude avec la physiologie humaine et de son prix abordable pour les protocoles de recherche (Lozano et al., 2019), il n'a pas été largement utilisé dans les protocoles expérimentaux, y compris dans l'administration de régimes riches en graisses et en sucre pour induire des désordres métaboliques et pour étudier l'influence des probiotiques sur le développement de ces désordres.

En effet, une étude menée par Nabi et al., (2016) a montré que la consommation du fromage fermenté traditionnel chez les lapins athérosclérotiques a un potentiel anti-athérosclérotique significatif et peut moduler le métabolisme lipidique et protéger l'aorte dans les conditions athérosclérotiques.

III.6. Les méthodes d'analyses du microbiote intestinal

III.6.1. Les méthodes traditionnelles par culture

Initialement, la composition du microbiote intestinal a été analysée en utilisant des méthodes basées sur la culture *in vitro* pour identifier les espèces dominantes, ces recherches ont été initiées à la fin du 19^{ème} siècle. Cependant, ce n'est que vers le début des années 60 que l'intérêt a grandi en parallèle avec le développement de la culture en milieu anaérobie qui a notamment permis d'identifier certaines espèces bactériennes à partir du microbiote fécal.

En 1974, il a été identifié cinq genres bactériens dominants qui sont les *Bacteroides* (Phylum des Bacteroidetes), les *Eubacteriums* (Phylum des Actinobacteria), les *Fusobacteriums* (Phylum des Firmicutes), les *Peptostreptococcus* (Phylum des Firmicutes) et les *Bifidobacterium* (Phylum des Actinobacteria)(Kylie, 2016; Orbié, 2015; Ravache, 2016).

Par ailleurs, bien que ces méthodes aient fourni aux chercheurs de nombreuses idées, elles restent limitées (Dolieslager et al., 2011; Kumar et al., 2005). En raison de ces facteurs de contrainte, l'importance des espèces bactériennes qui sont facilement cultivées peut être surestimée tandis que les espèces qui sont difficiles à cultiver ou qui poussent mal sur un

milieu de culture peuvent être sous-estimées (**Kylie, 2016**). Ainsi, il est estimé que plus de 80% du microbiote intestinal n'est pas cultivable (**Eckburg et al., 2005; Rogel-Gaillard, 2014**).

III.6.2. Les méthodes moléculaires

Les techniques de séquençage de l'ADN ont été introduites initialement dans les années 70 comme alternatives aux techniques basées sur la culture (**Karger & Guttman, 2009**). Ces techniques moléculaires ont permis de faciliter la recherche mais aussi de connaître la composition d'une proportion estimée à environ 80% de bactéries intestinales et non cultivables. Ainsi, le principe des méthodes moléculaires consiste à déterminer de manière directe ou indirecte la séquence de l'ARNr 16S bactérien. Les ribosomes 70S sont dispersés dans tout le cytoplasme d'une cellule bactérienne et sont constitués de deux sous-unités 30S et 50S. La sous-unité 50S contient deux molécules d'ARN, 5S et 23S. La sous-unité 30S (ou petite sous-unité) contient une molécule d'ARN ribosomique 16S (ARNr 16S) (**Fraher et al., 2012**).

L'une des fonctions de l'ARNr 16S est l'initiation et l'extension de la synthèse des protéines. Ainsi, les ARNr (5S, 16S et 23S) sont hautement conservés entre les espèces bactériennes. Cependant, elles contiennent des régions variables qui produisent un signal phylogénétique. D'autre part, l'ARNr 16S est composé d'environ 1500 nucléotides et, est constitué de régions conservées et de neuf régions hypervariables (V1 à V9), (**Figure 10**) (**Patel, 2001 Janda & Abbott, 2007; Eshar & Weese, 2014**).

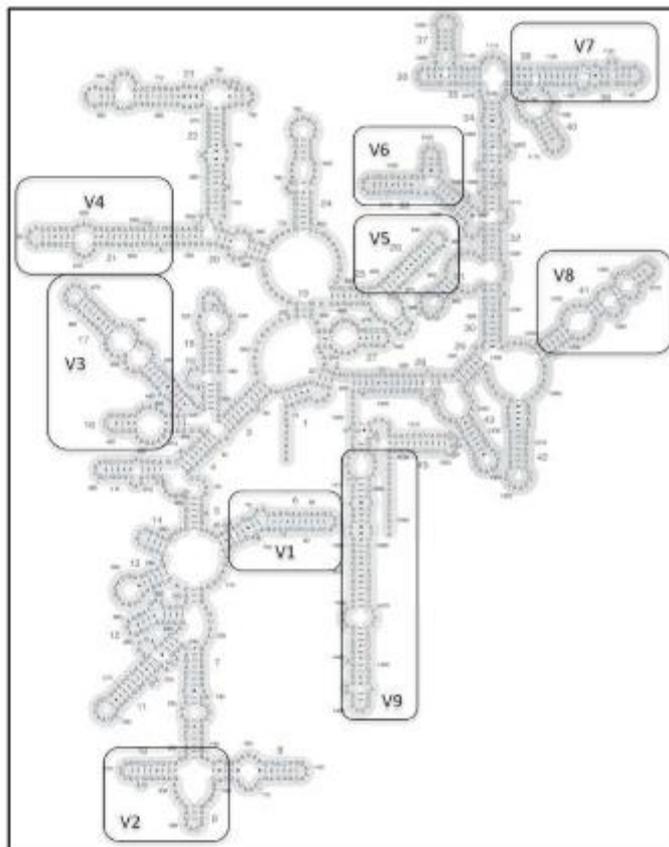


Figure 10 : Régions hypervariables de la structure secondaire de l'ARNr16S d'*E.coli*
(Elgaml et al., 2013)

III.6.2.1. Les méthodes qualitatives

➤ **La Polymérisation en Chaînes Réactionnelles (PCR)**

C'est une approche ciblée sur un microorganisme, utilisant des amorces spécifiques (recherche ciblée). Bien que la PCR ait été une énorme avancée technique dans le domaine médical, elle a ses limites, dont la limitation majeure est que les amorces doivent être conçues pour cibler tous les phylums. De plus, la PCR seule n'est pas fiable pour la quantification de l'ADN présent dans un échantillon (Fraher et al., 2012).

D'autres techniques qualitatives peuvent également être utilisées pour analyser la composition du microbiote intestinal telles que, l'électrophorèse en champ pulsé (ECP) et le typage bactérien ou le ribotyping (Orbié, 2015).

➤ **Les méthodes quantitatives et de séquençage**

❖ **Le séquençage complet de l'ARNr16S**

Le Séquençage de l'ARNr 16S sur toute la longueur de l'ARNr16S (séquençage complet de l'ARNr16S ou Full-length 16S Rrna sequencing) permet une analyse globale du

microbiote intestinal. Cette technique permet de déterminer l'étendue de la diversité bactérienne en classant les séquences de l'ARNr 16S en fonction de leurs unités taxonomiques opérationnelles (OTUs), selon leur pourcentage d'identité de séquences (%ID). Les OTUs contenant des séquences avec 99% de similarité de séquence par paires indiquent des taxons de niveau de souche, tandis que 97% ID indique des espèces, 95% ID genre et 90% ID famille (**Peterson et al., 2008**).

❖ *Le pyroséquençage*

Il s'agit d'une méthode permettant d'amplifier des régions variables ciblées pour l'ARNr 16S. Cette dernière étant totalement automatisée, elle permet de séquencer de courts fragments d'ADN en moyenne 106 Pb.

Cette technique est appliquée dans le génotypage bactérien et viral ainsi que dans l'analyse de méthylation en épigénétique. Ainsi, elle est 100 fois plus rapide que le séquençage complet et assure une meilleure résolution taxonomique au niveau du genre et de l'espèce (**Margulies et al., 2005; Ravache, 2016; Sekirov et al., 2010**).

❖ *Les méthodes d'empreintes (Fingerprinting methods)*

Les empreintes moléculaires permettent d'avoir rapidement une image représentative de l'ensemble de la communauté. Elles sont également moins chères mais aussi, très utilisées pour comparer la communauté microbienne lorsque le nombre d'échantillons à analyser est élevé.

▪ **L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant "DGGE" (Denaturing gradient gel electrophoresis)**

L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) est une technique qui dénature le gène d'intérêt de l'ADN communautaire extrait et amplifié par PCR. Cette technique permet de séparer des fragments de même taille, en fonction de leur composition nucléotidique (G et C). En revanche, elle ne permet pas de mettre en évidence les populations minoritaires d'échantillons plurimicrobiens tel que le microbiote intestinal (**Peterson et al., 2008; Sekirov et al., 2010**).

▪ **Le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (TRFLP)**

Cette méthode utilise des amplicons PCR d'ARNr 16S total obtenus à partir de l'ADN de la communauté isolée après amplification. Le fragment obtenu est ensuite digéré par des enzymes de restriction sélectionnées. De même, le fragment de restriction terminal sera marqué par fluorescence afin qu'il puisse être détecté par un séquenceur acapillaire. Le profil

TRFLP est ensuite défini après migration des différents fragments de restrictions sur gel d'agarose (Osborn et al., 2000).

- **Polymorphisme de conformation des simples brins par électrophorèse capillaire (CE-SSCP)**

Conformation tridimensionnelle différentielle des simples brins des amplicons est un outil prometteur à haut débit pour profiler des communautés de bioremédiation complexe, mais il n'a pas été bien caractérisé par rapport à d'autres méthodes telles que l'électrophorèse sur gel à gradient dénaturant (DGGE). En effet, un avantage majeur de cette approche par rapport aux techniques à base de gel, est la nature à haut débit qui permet le traitement parallèle de plusieurs échantillons (Hong et al., 2007).

- ❖ *L'hybridation in situ en fluorescence (FISH)*

La FISH permet de quantifier des populations bactériennes soit sur des coupes de tissus ou des échantillons de matière fécale. En effet, elle utilise des sondes d'oligonucléotides marquées (Fluorescentes), afin de s'hybrider avec leurs cibles (des séquences d'ARNr 16S uniques aux groupes bactériens ciblés) (Lupp et al., 2007; Sekirov et al., 2010).

- ❖ *La PCR en temps réel (qPCR)*

La PCR quantitative est une technique automatisée permettant de quantifier précisément et rapidement un gène d'intérêt dans de nombreux échantillons. Elle est basée ainsi sur les sondes fluorescentes ou amorces spécifiques pour chaque cible d'ARNr 16S. Cependant, parfois, les amorces conçues pour amplifier un groupe bactérien amplifient également les bactéries des autres groupes étroitement apparentés. D'autre part, les techniques FISH et qPCR sont souvent utilisées en combinaison pour confirmer les résultats observés (Kerckhoffs et al., 2009).

- ❖ *La métagénomique*

L'approche de la métagénomique est basée sur un séquençage complet de l'ADN total à haut débit du microbiote à étudier, suivi d'un alignement des séquences obtenues sur le catalogue de référence et d'une quantification de la fréquence des gènes. De plus, elle est unique car elle ne dépend pas du clonage et du séquençage de gènes particuliers. Bien que la métagénomique suit les mêmes étapes d'analyse génomique, elle reste plus coûteuse et prend plus de temps que le séquençage de l'ARNr 16S. De plus, cela dépend de la disponibilité de

bases de données des génomes de référence (**Calenge et al., 2014; Fraher et al., 2012; Jacquier, 2014; Sekirov et al., 2010**).

❖ *La métatranscriptomique*

Cette approche est similaire à la métagénomique, elle se base sur le séquençage à haut débit des acides nucléiques ARN messager (ARNm : produit de transcription) et peut être utilisée pour mieux comprendre les profils d'expression génique (**Simpson & Campbell, 2015**). Ainsi, la métatranscriptomique peut être utilisée pour générer des informations structurales simultanément avec des informations fonctionnelles sur une communauté microbienne (**Bäckhed et al., 2012**).

❖ *La métaprotéomique*

La protéomique d'une communauté microbienne, ou métaprotéomique, est une autre approche basée sur les fonctions et a été récemment utilisée pour identifier les fonctions microbiennes clés dans l'intestin. Cette approche peut fournir des informations sur les interactions requises afin de maintenir l'équilibre entre le microbiote et l'hôte (**Sekirov et al., 2010**).

❖ *La métabolomique*

La métabolomique est également en cours de développement. Elle donne des profils métaboliques dynamiques du microbiote. Ainsi, les principaux métabolites impliqués dans la communication hôte-microorganismes proviennent de la digestion des nutriments du tube digestif et des produits du métabolisme de l'hôte (**Daliri et al., 2017**).

III.6.3. Utilisation des techniques d'identification du microbiote intestinal chez le lapin

Des études sur la colonisation du tube digestif du lapin ont été principalement obtenues par les techniques de culture (**Gouet & Fonty, 1973**), qui sont basées sur l'aspect fonctionnel des microorganismes et leur capacité à se développer sur des substrats artificiels (papier de cellulose pour estimer le nombre de bactéries cellulolytiques). Ainsi, des techniques de biologie moléculaire, puis de séquençage à haut débit ont permis de caractériser la fraction non cultivable des bactéries, qui représente plus de 80% des bactéries du microbiote digestif (**Calenge et al., 2014; Combes et al., 2011; Gidenne et al., 2007**). Aussi, il y a plusieurs méthodes comme la réalisation d'inventaire moléculaire, les empreintes moléculaires (DGGE, T-RFLP, CE-SSCP.), la quantification par PCR en temps réel, le séquençage en profondeur de l'ADNr 16S et le séquençage en masse de tout l'ADN microbien du contenu digestif (séquençage métagénomique), métatranscriptomique et la

CHAPITRE III

métaboliques (Abecia et al., 2005; Combes et al., 2011; Michelland et al., 2012; Calenge et al., 2014; Fang et al., 2020)

PARTIE 2

ETUDE

EXPERIMENTALE

Matériel

&

Méthodes

I. Objectifs de l'étude

Cette étude expérimentale a été organisée en deux chapitres comprenant deux essais expérimentaux distincts réalisés sur des lapins, manipulés dans de bonnes conditions selon les directives européennes (la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques).

L'objectif principal de cette étude consiste, à évaluer l'effet et l'efficacité des probiotiques sur les paramètres hématologiques, biochimiques et morphométriques des lapins sains et des lapins malades après induction du diabète et du syndrome métabolique et à mettre en évidence une corrélation entre la modification du microbiote intestinal du lapin après l'utilisation des probiotiques et les maladies métaboliques induites.

Ainsi,

- L'expérimentation 1 : a été consacrée à la détermination de l'effet de trois souches de probiotiques commercialisées dont *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et le temps du traitement par ces derniers, sur les paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que sur quelques paramètres zootechniques, des lapins sains de la lignée ITELV 2006.
- L'expérimentation 2 : a permis de provoquer un diabète et un syndrome métabolique avec une alimentation riche en saccharose et en lipides sur les lapins sains de la première expérimentation ainsi sur des nouveaux lapins, et de tester et d'évaluer l'effet de ces trois souches de probiotiques ainsi que leur effet selon l'âge d'administration (effet précoce), sur les paramètres sanguins et morphométriques des lapins.

II. Matériel et Méthodes

II.1. Expérimentation 1 : Introduction des probiotiques aux lapins sains

II.1.1. Lieu de l'étude

Notre partie expérimentale a été réalisée dans une exploitation privée consacrée à l'élevage cunicole, située dans la commune de Sidi Merouane, wilaya de Mila, localisée à 36° 31' 18" Nord et 6° 15' 45" Est, au Nord-est algérien. Le climat dominant est un climat méditerranéen avec des étés chauds et des hivers froids et pluvieux. De ce fait, les températures estivales les plus élevées sont celles des mois de juillet et d'août. Quant aux températures hivernales les plus basses, elles sont enregistrées durant les mois de décembre et de janvier.

II.1.1.1. Bâtiment d'élevage

Le bâtiment d'élevage comprend deux salles (engraissement et maternité). Ainsi, dans notre étude, seule la salle d'engraissement comprenant une surface de 35m², a été exploitée. La bâtisse est pourvue de fenêtres assurant un éclairage et une aération naturelle, avec un cycle de 16h de lumière / 8h d'obscurité, maintenus tout au long de l'expérimentation. De plus, elle est dotée d'un système de ventilation électrique et d'un chauffage (durant la saison froide) pour maintenir les températures moyennes du bâtiment entre 18 et 23 C°. L'humidité à l'intérieur du bâtiment était de 60±5% durant l'expérimentation. De même, ces deux constantes climatiques (température et hygrométrie) ont été mesurées à l'aide d'un thermo-hygromètre, placé au même niveau que les cages. En outre, le bâtiment contient une paille pour faciliter, les pesées de l'aliment et des animaux ainsi que les prélèvements sanguins.

II.1.1.2. Cages

Les lapins ont été élevés dans des cages d'engraissement individuelles métalliques grillagées et disposées en batteries de deux étages (un totale de 40 cages). Ces dernières mesurent 60cm de longueur sur 45cm de largeur et 30cm de hauteur et sont munies d'une trémie placée sur la face avant, qui aide à faciliter la distribution de l'aliment granulé et d'abreuvoirs automatiques permettant un abreuvement à volonté. En dessous des cages, une tôle a été placée pour recueillir les fèces et les urines et faciliter le nettoyage et la désinfection des cages.

II.1.1.3. Entretien de l'élevage

L'hygiène du clapier est assurée par un nettoyage et une désinfection du sol, des cages, des mangeoires et des abreuvoirs avec une fréquence d'une fois par jour (le matin). Les produits utilisés pour la désinfection sont constitués d'eau de Javel et d'eau de robinet. De plus, un pédiluve est installé à l'entrée du bâtiment afin d'éviter les contaminations venues de l'extérieur.

II.1.2. Période de l'expérimentation

L'expérimentation 1, s'est étalée sur deux mois et a débuté au mois de novembre 2018 jusqu'au mois de décembre 2018.

II.1.3. Animaux

II.1.3.1. Provenance des animaux, race et âge

Les quarante lapins utilisés dans notre expérimentation sont des lapins de la lignée ITELV2006, une souche sélectionnée depuis décembre 2003, par croisement entre des mâles de souche paternelle INRA2666 (France) et des femelles de population blanche locale et dont le but était d'obtenir une bonne croissance et une meilleure adaptation aux conditions climatiques de l'Algérie (**Gacem & Bolet, 2005; Sid et al., 2018**). Les lapereaux sont issus de gestations homogènes suite à des inséminations artificielles de lapines sélectionnées (la semence utilisée a été fournie par l'Institut Technologique d'Élevage (ITELV) de Didouch Mourad, Constantine) et ont été obtenus auprès d'une exploitation cunicole privée (Caâbat el Medbouh, Constantine). De plus, l'âge des 40 lapereaux était de 35 jours (5 semaines) au début de l'expérimentation.

II.1.3.2. Critères de choix des animaux

➤ **L'état sanitaire**

Un examen clinique général a été effectué avant le début de l'expérimentation à l'aide d'un technicien d'élevage cunicole afin de sélectionner les lapereaux en bonne santé.

➤ **Le poids**

Les lapereaux désignés pour cette étude avaient un poids moyen de $(599,17 \pm 27,01\text{g})$ à J0 (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Poids des lapins à Jour 0, avant le début du traitement par les probiotiques

Sexes	Poids (g)										Moyenne	Ecart Type
	541	555	649	601	689	587	689	515	523	659		
Mâles	697	598	489	717	712	598	631	716	596	532	599,17	27,01
	558	688	547	622	548	598	699	559	699	498		
Femelles	566	644	548	557	541	602	678	569	584	521		

II.1.4. Alimentation et abreuvement

Durant l'expérimentation, les lapins ont reçu *ad libitum*, un aliment standard commercialisé sous forme de granulés, fabriqué au niveau de la zone industrielle EL-KSEUR, Wilaya de Bejaïa. Il est constitué de son de blé, de tourteaux de soja, de luzerne, de blé fourrager, de maïs, de mélasse, d'oligo-éléments, de carbonate de calcium, de phosphate, d'acides aminés, d'anticoccidien et de sel, en plus des vitamines telles que : A, E et D3 (Tableau 6).

Un abreuvement à volonté a été assuré par des d'abreuvoirs automatiques reliées à une conduite de distribution d'eau depuis un réservoir principal.

Tableau6 : Composition chimique estimée de l'aliment granulé (% du brut) (Lounaouci, 2001)

Composition chimique estimée	Pourcentages(en % du brut)
Matières sèches (%)	88,47
Protéines brutes (%)	16,94
Cellulose brute (%)	12,67
AAS (%)	N.D
Energie digestible (EDa) Kcal/Kg	2501

N.D : non déterminé

AAS :

II.1.5. Probiotiques

Les souches de probiotiques utilisées dans cette étude sont *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, et *Saccharomyces*. Ces dernières sont commercialisées pour une utilisation humaine et selon plusieurs études antérieures, elles peuvent être utilisées chez différentes espèces animales (tableau 7).

Tableau 7 : Les trois probiotiques utilisés dans l'expérimentation

Les souches	Les doses minimales recommandées/jr	Nom du producteur
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG®	10 ¹⁰ ufc/ml (Simonová et al., 2008)	Chr. Hansen Holding A / S (Horsholm, Danemark)
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®	10 ⁹ ufc/ml (Zhang et al., 2020)	Chr. Hansen Holding A / S (Horsholm, Danemark)
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745®	3×10 ⁹ ufc/ml (Briand et al., 2019)	BIOCODEX France

Par ailleurs, un test de contrôle a été réalisé pour confirmer le nombre viable des souches de probiotiques, pour les deux premiers probiotiques : *Lactobacillus rhamnosus* GG®, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12®. Les échantillons d'eau ont été vérifiés par étalement sur milieu MRS (Gélose de Man, Rogosa, Sharpe), en condition anaérobie, ils contiennent respectivement une dose finale de 1×10^{10} ufc / mL et de 1×10^9 ufc/mL. Les échantillons de la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745® ont été dénombrés sur gélose Rose Bengale Chloramphénicol et la dose finale comprend 3×10^9 ufc /mL.

II.1.6. Répartition des lots et protocole expérimentale

Un total de quarante lapins cliniquement sains, des deux sexes (ratio 50 :50), sevrés et âgés de 5 semaines ont été répartis aléatoirement en quatre groupes, dont le premier est considéré comme le groupe témoin ou groupe control et les trois autres lots, représentent les groupes traités par les trois souches de probiotiques. De plus, tous les animaux ont été soumis aux mêmes conditions d'élevage (surface de la cage, alimentation, abreuvement, température et humidité). D'autre part, ces trois probiotiques ont été dilués dans 1 ml d'eau stérile et ensuite administrés aux lapins par gavage. De même, les lapins du groupe témoin ont reçu le même volume d'eau distillée stérile seule, afin de s'assurer que tous les lapins ont été soumis aux mêmes conditions expérimentales y compris, le stress lors du traitement des animaux.

Ainsi, cet essai s'est étalé sur 60 jours (8 semaines). L'administration des probiotiques a duré 30 jours et à partir du 31^{ème} jour, ces derniers ont été arrêtés et tous les animaux ont été nourris jusqu'au 60^{ème} jour avec seulement l'aliment de base (Simonová et al., 2008). Cet

arrêt de 30 jours a pour objectif de tester la persistance de l'effet de ces trois probiotiques sur les mêmes paramètres après l'arrêt de la supplémentation.

Les lots de cette étude ont été répartis comme suit :

- **Groupe 1(T)** (n=10) : groupe témoin, lapins ayant reçu 1ml d'eau distillée stérile sans l'administration de probiotiques dans leur alimentation.
- **Groupe2(BA)**(n=10) :lapins ayant reçu, 1×10^9 ufc /ml de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12[®] (**Zhang et al., 2020**).
- **Groupe 3(LR)** (n=10) :lapins ayant reçu, 1×10^{10} ufc/ ml de *Lactobacillus rhamnosus* GG[®] (**Simonová et al., 2008**).
- **Groupe 4** : (SB) (n=10) :lapins ayant reçu, 3×10^9 ufc/ml de la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745[®] (**Briand et al., 2019**).

II.1.7. Mesures biologiques

II.1.7.1. Prélèvements sanguins

Les prélèvements de sang ont été réalisés sur tous les lapins de l'expérimentation après une durée de jeune de 12 heures (**Helpenstein et al., 2011**). Les lapins ont été placés dans une boite de contention spéciale pour lapins, de façon à ce que seule la tête soit libre. La veine auriculaire a été choisie comme site de prélèvement (**Arias-Mutis et al., 2017**). De ce fait, une désinfection soigneuse par une solution alcoolique (70%) de la région du prélèvement a été réalisée après rasage. Afin d'éviter les mouvements de l'animal suite à la sensation de la douleur et pour visualiser la veine auriculaire, un frottement de ce site a été effectué pendant quelques minutes et un garrot de cette veine a été pratiqué par une pression sur la base de la veine, pour faciliter la vasodilatation (**Arias-Mutis et al., 2017**). Ensuite, une aiguille de 23G, a été fixée sur une seringue de 5 ml à usage unique, afin de recueillir 4 ml de sang de chaque oreille (droite et gauche), puis le sang a été collecté dans deux tubes stériles avec anticoagulants :

- Des tubes EDTA (EthylDiamineTétrAcétate), permettant de conserver la forme des cellules pour réaliser un hémogramme (la Numération-Formule Sanguine (FNS)).

Neuf paramètres hématologiques ont été sélectionnés, 3 paramètres dont les globules rouges (RBC), l'hémoglobine (HGB) et l'hématocrite (Ht), considérés comme les marqueurs majeurs de l'anémie ont été évalués ainsi que 6 autres paramètres de la lignée blanche, reflétant le statut immunologique des animaux et qui sont les globules blancs (WBC), les

lymphocytes (LYMPHO≠) ; les monocytes (MONO≠), les neutrophiles (NEUT≠), les éosinophiles (EO≠) et les basophiles (BASO≠).

Les échantillons ont ensuite été identifiés (numéro du lapin+ la date), conservés dans une glacière et transportés directement vers un laboratoire privé d'analyses biologiques (Mila). Les valeurs des différents paramètres hématologiques ont été estimés par un analyseur automatique (Shenzhen Mindray BC3000 plus, Chine) (**Erukainure et al., 2013**).

- Des tubes héparinés ont été utilisés, pour doser les paramètres des métabolismes, énergétique, protéique et minéral, ainsi que des enzymes et sont constitués du glucose (GLU), du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de haute densité (HDL), des triglycérides (TG), des protéines totales (PT), de l'albumine (ALB), de l'urée (URE), de la créatinine (CREA), de l'Alanine aminotransférase (ALAT), de l'Aspartate aminotransférase (ASAT), du fer (Fe), du calcium (Ca), du phosphore (P), du sodium (Na) et du potassium (K).

- Les échantillons de sang prélevés ont été identifiés (numéro du lapin + date du prélèvement), puis centrifugés à 3000 tr / min, pendant 15 min. Le plasma a ensuite été recueilli dans des cryotubes et conservé à -20 ° C, jusqu'à analyse. De plus, les dosages ont été réalisés à l'aide d'un analyseur automatique AUTOLAB AMS (Analyzer Medical System; Paris, France), le sodium, le potassium ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre semi-automatique WP21B (Genius, Shenzhen Genius Electronics Co., Ltd, Chine) et les kits des réactifs utilisés pour doser les différents paramètres ont été fournis par SPINREACT (Espagne). En outre, les analyses ont été effectuées à l'hôpital des Frères Meghlaoui, Mila, au niveau du laboratoire de biochimie.

Les paramètres hématologiques et biochimiques étudiés et leurs unités sont représentés en annexe 1.

II.1.7.2. Méthodes d'analyses

➤ Paramètres hématologiques

❖ *Principe de travail de l'analyseur automatique*

Dans le principe décrit par Coulter en 1956, les cellules sanguines sont utilisées pour interrompre un courant passant entre deux électrodes, chaque cellule sanguine n'étant pas conductrice, entraîne une baisse de la conductivité électrique. La chute de tension est ainsi proportionnelle à la taille de la cellule et ces impulsions sont comptées.

❖ *Détermination des éléments figurés du sang*

Les analyseurs d'hématologie automatiques, différencient les éléments figurés du sang à partir de la taille des particules.

-Globules rouges, toute particule supérieure à $36 \mu^3$.

-Plaquettes, toute particule comprise entre 2 et $20 \mu^3$.

-Globules blancs, les globules rouges étant préalablement lysés, toute particule supérieure à $35 \mu^3$.

❖ *Détermination de l'hématocrite (Ht)*

La mesure de l'Ht, effectuée par un analyseur automatique d'hématologie est en effet obtenue grâce à la technique de l'impédance. De ce fait, le passage de chaque cellule à travers l'ouverture, génère une impulsion électrique, présumée proportionnelle au volume de la cellule. L'hématocrite est obtenu à partir du cumul des hauteurs d'impulsions générées par chaque cellule selon la formule suivante:

$$Ht(\%) = V/V_{\text{total}} \times 100 \quad \text{ou} \quad Ht = GR \times VGM/10$$

❖ *Mesure de l'hémoglobine*

La mesure de l'hémoglobine est réalisée sur la dilution des leucocytes où l'agent de lyse forme un complexe coloré avec l'hémoglobine, la lecture se fait ensuite par faisceau optique à 525 nm (méthode colorimétrique).

❖ *Mode opératoire*

La formule de numération sanguine(FNS) a été réalisée par la méthode automatisée en suivant les étapes suivantes :

- 3 ml du sang total bien homogénéisé a été aspiré à partir d'un tube de prélèvement ouvert et maintenu au contact de la sonde d'aspiration. Un volume de 7,5 mL de diluant est ajouté dans la cuve de pré mixage pour atteindre un rapport de dilution 1/251. L'échantillon dilué est alors divisé en deux parties distinctes. Cent (100) μL de l'échantillon dilué sont mélangés avec 5ml du diluant, pour l'analyse des paramètres érythrocytaires et plaquettaires. Le volume qui reste est mélangé avec 1 ml de réactif de lyse dans une chambre de mélange pour les globules blancs. Ce dernier peut altérer les membranes des globules rouges et permet la libération d'hémoglobine. De plus, cette dilution est utilisée pour mesurer les globules blancs ainsi que la concentration d'hémoglobine.

L'appareil peut ainsi réaliser simultanément deux opérations dont:

-Le comptage du nombre d'impulsions.

-La mesure du volume de chaque particule comptée est proportionnelle à l'amplitude de l'impulsion indispensable(Keita, 2011).

➤ **Paramètres biochimiques**

Les dosages ont porté sur les 15 paramètres biochimiques suivants : GLU, CT, HDL, TG, PT, ALB, URE, CREA, ALAT, ASAT, Fe, Ca, P, Na et K. Ces derniers ont été déterminés par des méthodes colorimétriques puis mesurés par spectrophotométrie.

Les réactifs des différents paramètres analysés sont rapportés en Annexe 2 ainsi les principes et les techniques de dosage sont présentés en annexe 3.

❖ **Principe de la spectrophotométrie**

Un spectrophotomètre mesure l'absorbance d'une solution à une longueur d'onde donnée. Dans la pratique, l'appareil réalise une mesure de l'intensité de la lumière après son passage au travers d'une cuve contenant la solution à étudier. L'intensité de la lumière monochromatique émise (I_0) est connue. À partir de la mesure de l'intensité de la lumière transmise (I), l'appareil donne l'absorbance (A) selon la formule suivante (Roussille, 2019):

$$A = \log(I_0/I)$$

II.1.7.3. Les mesures des paramètres zootechniques

➤ **Poids corporel**

La détermination du poids corporel des lapins a été réalisée individuellement par une pesée hebdomadaire matinale à la même heure au cours de toute l'expérimentation, à l'aide d'une balance digitale(Kimse et al., 2013).

➤ **Gain moyen quotidien**

Le gain moyen quotidien (GMQ) a été évalué par une pesée hebdomadaire effectuée sur tous les animaux à jeun, durant les 2 mois d'essai. Le gain de poids vif est calculé par différence entre le poids initial (PI) à j_0 et le poids final (PF) divisée sur le nombre de jours (60 jours) (Ouyed, 2009).

$$\text{GMQ} = \frac{\text{PF} - \text{PI}}{\text{Nombre de jours}}$$

➤ **Consommation quotidienne moyenne**

Elle représente la quantité moyenne consommée par lapin en 24 heures durant l'expérimentation(Ouyed, 2009).

Elle se calcule comme suit :

$$\text{CQM (g/j)} = \frac{\text{Quantité totale d'aliments consommés durant 60 jours de l'expérimentation}}{60 \text{ jours}}$$

➤ **Indice de consommation**

Ce paramètre reflète l'efficacité alimentaire, il représente la quantité d'aliment (g) nécessaire pour obtenir un gramme de poids vif et il représente le rapport entre la quantité d'aliments ingérés et le gain de poids (Gidenne et al., 2019).

Il est calculé comme suit :

Indice de consommation= consommation quotidienne moyenne/ gain moyen quotidien

$$\text{IC} = \text{CQM/GMQ}$$

La figure 11, résume le protocole de l'expérimentation 1.

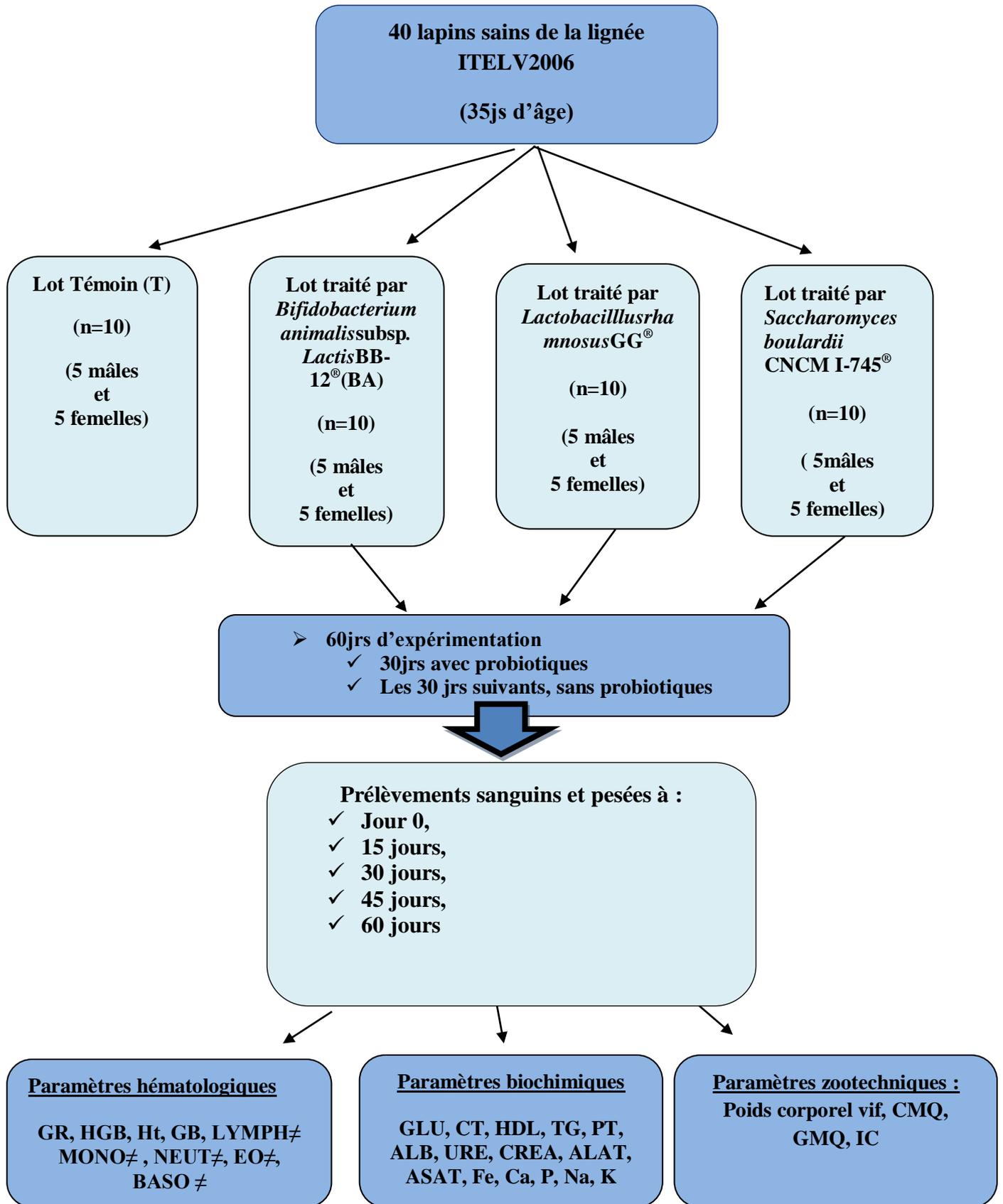


Figure 11 : Protocole de l'expérimentation 1

II.2. Expérimentation 2 : Induction du diabète et du syndrome métabolique et utilisation des probiotiques

Cette deuxième partie expérimentale a permis de tester l'action des trois souches de probiotiques décrites dans la première partie expérimentale, constituées de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 et de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, sur les valeurs de quelques paramètres biologiques (paramètres biochimiques et morphométriques) utilisés pour le diagnostic du diabète et du syndrome métabolique, provoqués chez des lapins de la lignée synthétique ITELV 2006.

II.2.1. Période de l'expérimentation

Cette deuxième expérimentation a duré six mois (24 semaines) et s'est déroulée de janvier 2019 jusqu'à juin 2019.

II.2.2. Animaux

Un total de 48 lapins, constitué de 24 nouveaux lapins âgés de 13 semaines, de la lignée synthétique ITELV2006, des deux sexes (12 mâles et 12 femelles) et élevés dans les mêmes conditions précitées dans l'expérimentation 1 et de 24 lapins sélectionnés aléatoirement de chaque groupe de la première partie expérimentale (6 lapins par groupe dont, 3 mâles et 3 femelles), a fait l'objet de cet essai.

II.2.3. Alimentation

Tous les animaux ont reçu *ad libitum* le même aliment standard sous forme de granulés de la marque EL KSEUR[®] tel que mentionné lors de la première expérimentation (II.1.3) et de l'eau à volonté.

II.2.4. Induction du diabète

L'induction du diabète chez les lapins a été réalisée par l'addition à l'aliment de base, une solution de 30% de saccharose *ad libitum* (1L de solution de saccharose /lapin/jour). En plus, 12 g de lipides (huile de noix de coco hydrogénée), achetés au niveau du supermarché et constituant 10 % du poids de l'aliment attribué (120g/jour) ont été distribués chaque jour à chaque lapin (Arias-Mutis et al., 2018; Ning et al., 2015).

II.2.4.1. Préparation et administration de la solution de saccharose et de l'huile de noix de coco

Durant cette expérimentation, l'induction du diabète et du syndrome métabolique chez les lapins a été réalisée par l'addition à l'eau de boisson de la poudre de saccharose à raison de 30% (Arias-Mutis et al., 2018). Ainsi, pour obtenir une solution de saccharose de 30%, il faut dissoudre 300 g de saccharose dans 200 mL de l'eau stérile en premier lieu, puis le volume a été complété par de l'eau stérile jusqu'à l'obtention de 1000 mL de la solution (1 litre de la solution de saccharose). De ce fait, une solution à 30 % fournira 1,2 kcal·mL⁻¹. En outre, une mesure de la quantité de la solution bue a été effectuée chaque matin avant la distribution de l'aliment et les moyennes de l'apport quotidien de la solution de saccharose pour chaque groupe sont mentionnées dans le tableau 8.

Concernant l'huile de noix de coco, une pesée de la quantité est indispensable avant chaque administration. De plus, afin de faciliter le gavage à l'aide d'une seringue, cette huile est chauffée à petit feu surtout durant la saison froide, car elle se trouve un peu solide. Ainsi, la quantité de 12 g va fournir 98 kcal.

En outre, l'huile a été administrée par gavage une fois par jour. Par ailleurs, la solution de saccharose a été distribuée *ad libitum* à l'aide des abreuvoirs destinés pour les lapins et a été renouvelée chaque 24 heures.

Durant les quatre premières semaines, l'introduction du saccharose et de l'huile de noix de coco hydrogénée a été réalisée d'une façon graduelle, afin d'éviter le changement brusque du régime alimentaire des lapins (Arias-Mutis et al., 2018) et a été réalisée comme suit :

- **La 1^{ère} semaine** : une solution à 5% de saccharose (50g de saccharose dissoute dans un litre d'eau stérile) et à 2.5 % (3g) d'huile de noix de coco.
- **La 2^{ème} semaine** : une solution à 10% de saccharose (100g de saccharose dissoute dans un litre d'eau stérile) et à 5 % (6g) d'huile de noix de coco.
- **La 3^{ème} semaine** : une solution à 20% de saccharose (200g de saccharose dissoute dans un litre d'eau stérile) et à 7.5 % (9g) d'huile de noix de coco.
- **La 4^{ème} semaine** : une solution à 30% de saccharose (300g de saccharose dissoute dans un litre d'eau stérile) et à 10 % (12g) d'huile de noix de coco.

Après la période d'adaptation (4 semaines), la quantité de saccharose et d'huile (30% de saccharose et à 10 % (12g) d'huile de noix de coco) est maintenue durant le reste de l'expérimentation (20 semaines).

Tableau 8: Apport quotidien moyen de solution de saccharose (g) chez les huit groupes des lapins durant les vingt-quatre semaines de l'expérimentation

Groupes	TS	TM	BAM	LRM	SBM	BAM+	LRM+	SBM+
Volume (Sac)								
Sac à J₀(début de l'expérimentation) (mL)	0	598.38	555.74	499.28	487.29	587.84	600.19	594.21
Sac à S₁₂(mL)	0	725,32	693,37	688,87	679,98	712,32	677,75	699,37
Sac à S₂₄(mL)	0	667,68	551,34	545,56	519,84	524,37	599,67	533.98

Abréviation : *Sac* : Solution de saccharose ; *TS* : Témoin sain ; *TM* : Témoin malade ; *BAM* : lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 dès le sevrage ; *LRM* : lot traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG dès le sevrage ; *SBM* : lot traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dès le sevrage ; *BAM+* : lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 à partir de 13^{ème} semaine d'âge ; *LRM+* : lot traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG à partir de 13^{ème} semaine d'âge ; *SBM+* : lot traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 à partir de 13^{ème} semaine d'âge.

II.2.4.2. Répartition des lots

Les quarante-huit lapins utilisés dans la deuxième expérimentation et âgés de 13 semaines ont été répartis en deux groupes, dont vingt-quatre lapins issus de la première expérimentation (groupe 1), partagés en 4 lots constitués chacun de 6 lapins des deux sexes (3 mâles et 3 femelles) et composés du lot témoin sain (TS), du lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (BAM), du lot traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRM) et enfin du lot traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745S (SBM). Les animaux de ce groupe ont reçu les probiotiques lors de la première expérimentation à partir de l'âge de 5 semaines (sevrage) durant un mois. Ensuite, après un arrêt d'un mois de probiotiques, ces souches leur ont été réintroduites à nouveau pendant une durée de 24 semaines.

Les vingt-quatre autres nouveaux lapins (groupe 2) ayant le même âge (13 semaines) que le premier groupe et n'ayant jamais consommé de probiotiques avant, ont également été partagés en 4 lots composés chacun de 6 lapins des deux sexes (3 mâles et 3 femelles) et sont constitués du lot témoin malade (TM), du lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (BAM+), du lot traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRM+) et du lot traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SBM+). De même que les lapins du groupe 1, ces animaux ont consommé les probiotiques durant les 24 semaines de l'expérimentation.

En outre, tous les animaux de cette expérimentation hormis le groupe témoin sain, ont reçu du saccharose et de l'huile de coco afin de provoquer le diabète et le syndrome métabolique.

La répartition des lots et des groupes a été effectuée comme suit:

- **Lot témoin sain** de la première expérimentation (TS) (n=6) : ayant reçu 120 g de l'aliment de base seulement et n'ayant jamais reçu de supplémentation en probiotiques.
- **Lot témoin malade (TM)** (n=6) : 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de saccharose à 30%.
- **Groupe 1** : lapins issus de la première expérimentation (âgés de 13 semaines et ayant reçu les probiotiques à partir de 5 semaines d'âge).
- **Lot malade traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (BAM)**(n=6) : ayant reçu 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de saccharose à 30% + 1×10^9 ufc /mL de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12[®](Zhang et al., 2020).
- **Lot malade traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRM)** (n=6) : ayant reçu 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de saccharose à 30% + 10^{10} ufc/ mL de *Lactobacillus rhamnosus* GG (Simonová et al., 2008).
- **Lot malade traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SBM)** (n=6) : 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de saccharose à 30% + 3×10^9 ufc/ml de la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (Briand et al., 2019).
- **Groupe 2** : nouveaux lapins (âgés de 13 semaines et ayant reçu les probiotiques à partir de cet âge)
- **Lot malade traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (BAM⁺)**(n=6) : 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de saccharose à 30% + 1×10^9 ufc /mL de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (Zhang et al., 2020).
- **Lot malade traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRM⁺)** (n=6) : 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de saccharose à 30% + 10^{10} ufc/ mL de *Lactobacillus rhamnosus* GG (Simonová et al., 2008).
- **Lot malade traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SBM⁺)** (n=6) : 120 g de l'aliment de base + 12 g d'huile de noix de coco hydrogénée + solution de

saccharose à 30%+ 3×10^9 ufc/mL de la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745® (Briand et al., 2019).

II.2.5. Mesures biologiques

II.2.5.1. Prélèvements sanguins

Tous les échantillons de sang ont été prélevés après un jeûne de 12 heures, à partir de la veine auriculaire comme décrit précédemment dans l'expérimentation 1 (Arias-Mutis et al., 2017), dans deux types de tubes, un tube EDTA pour le dosage de l'hémoglobine glyquée et un tube hépariné pour les autres dosages biochimiques décrits ci-dessous.

Ainsi, tous les prélèvements sanguins ont été réalisés à :

- ✓ J0 avant le début de l'induction
- ✓ 12^{ème} semaine de l'induction
- ✓ 24^{ème} semaine de la fin de l'expérimentation

II.2.5.2. Analyses biochimiques

L'analyse plasmatique du GLU, CT, HDL, LDL, TG, PT, ALB, URE, CREA, ALAT, ASAT a été réalisée selon les méthodes décrites ci-dessus dans l'expérimentation 1 (II.1.6.2).

De plus, quatre autres paramètres ont été rajoutés à ces derniers pour analyse et sont constitués de la Phosphatase alcaline (PAL), de la γ -glutamyl transférase (γ -GT), de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et du Test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

Les dosages de ces paramètres ont été réalisés à l'aide d'un automate de biochimie AUTOLAB AMS (Analyzer Medical System, Paris, France). Tandis que la γ -GT, PAL et l'HbA1c ont été déterminées grâce à un spectrophotomètre semi-automatique WP21B (Genius, Shenzhen Genius Electronics Co., Ltd, Chine). De plus, les kits des réactifs utilisés pour doser les différents paramètres ont été fournis par SPINREACT (Espagne).

➤ Méthodes d'analyses

Les réactifs des différents paramètres analysés sont rapportés en Annexe 2 ainsi les principes et les techniques de dosage sont présentés en annexe 4.

➤ Test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) ou test de tolérance au glucose (OGTT) est un test qui consiste à faire absorber par voie orale une quantité standardisée de

glucose afin de pouvoir observer la réaction physiologique de l'organisme à une hyperglycémie provoquée. Ainsi, après un jeûne de 12 heures (Kroa et al., 2016), une solution du glucose de 50% (1,5 g/Kg du poids vif de l'animal) a été administrée par voie orale (gavage). Une goutte de sang est prélevée et recueillie directement sur une bandelette. Le résultat est ensuite lu sur l'écran du glucomètre « Accu-Chek Performa® (Roche Diagnostics, Penzberg, Allemagne) (Arias-Mutis et al., 2018; Souza Cruz et al., 2020). En outre, cette méthode de prélèvement est réalisée à T0, à T30 minutes, à T60 minutes, à T90 minutes, à T120 minutes et à T180 minutes (Meineri et al., 2009). De plus, l'HGPO a été réalisée à j0 (avant le début de l'induction), à la 12^{ème} semaine et à la 24^{ème} semaine.

II.2.6. Mesures morphométriques

II.2.6.1. Le poids

Durant les 24 semaines de la deuxième expérimentation, des prises de poids ont été réalisées individuellement à raison d'une fois par semaine à la même heure, à l'aide d'une balance digitale (Arias-Mutis et al., 2017).

II.2.6.2. La longueur, la hauteur et la circonférence abdominale

Comme pour les paramètres biochimiques, des mesures morphométriques ont été réalisées à jour 0, à la 12^{ème} semaine et à la 24^{ème} semaine.

A l'aide d'un ruban à mesure, 3 paramètres ont été mesurés dont la longueur, la hauteur et la circonférence abdominale, selon les méthodes suivantes (Arias-Mutis et al., 2018) :

- **La longueur** : le lapin a été placé en décubitus latéral, ensuite, la distance entre le nez jusqu'au talon a été mesurée
- **La hauteur** : dans la même position précédente, une mesure de la distance entre l'acromion de l'épaule et le bout de la patte a été réalisée.
- **La circonférence abdominale** : l'animal est placé en position couchée, après le ruban est placé autour du contour abdominal et la valeur est ensuite enregistrée.

De plus, deux autres paramètres ont été calculés et concernent le rapport circonférence abdominal/longueur et l'IMC, qui a été estimé selon la formule suivante (Nelson et al. 1990) :

$$\text{IMC} = \text{poids corporel (kg)} [\text{Longueur (m)} \times \text{Hauteur (m)}]^{-1}$$

La figure 12 résume le protocole de la deuxième expérimentation.

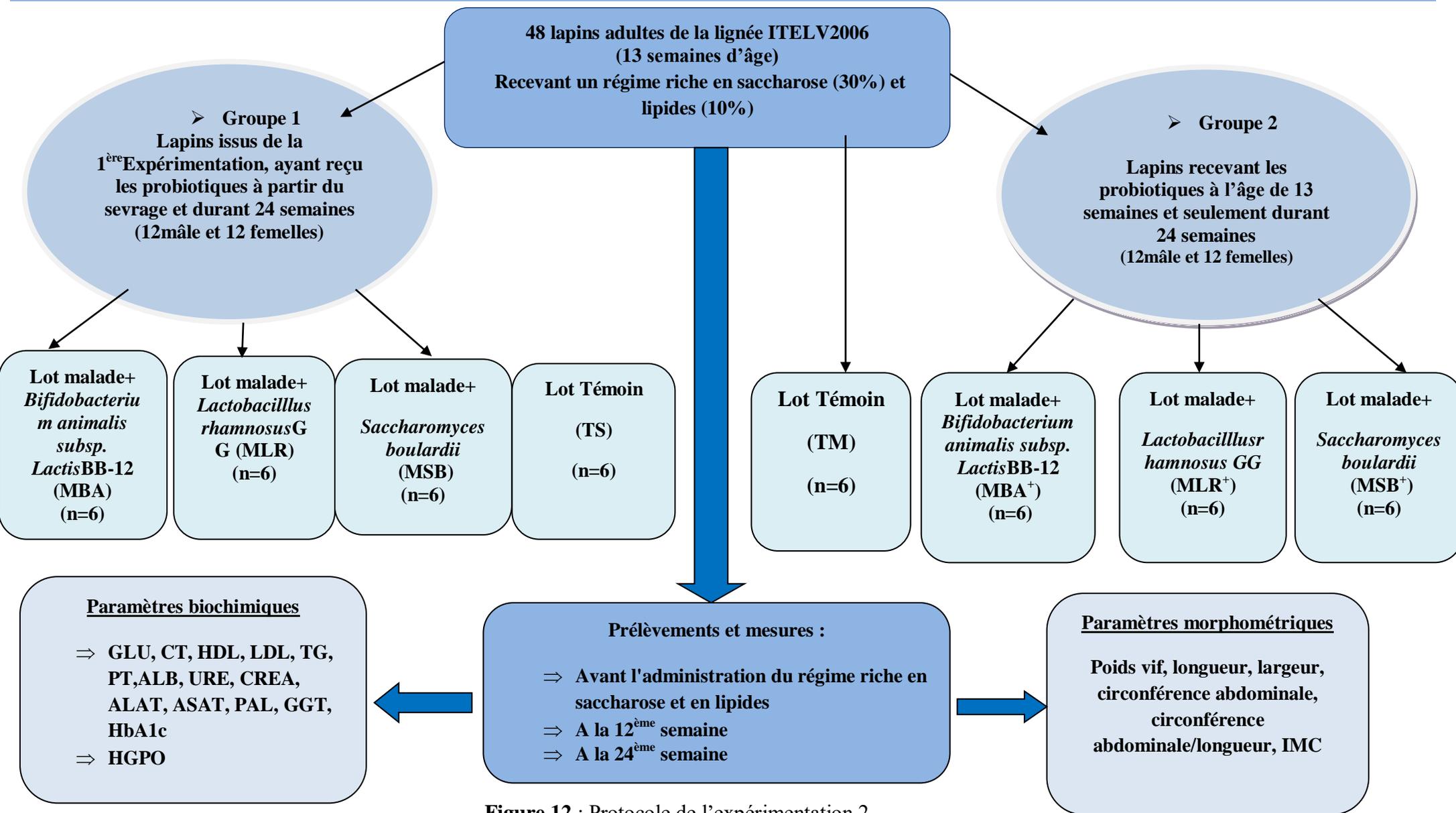


Figure 12 : Protocole de l'expérimentation 2

II.3. Traitement statistique des résultats

Les résultats obtenus à partir des différents paramètres étudiés ont été traités avec le logiciel XLSTAT 2018.1.1 (AddinSoft, Paris, France) et ont été soumis à une analyse de la variance (ANOVA) et à un test post-hoc de Tukey.

Ainsi, dans la première expérimentation un modèle linéaire général a été utilisé, ce dernier a pris en considération les principaux effets de cette étude (groupe, sexe, temps et leurs interactions). En outre, ce modèle a testé les effets fixes du groupe [T (Témoin), BA (lapins ayant reçu le probiotique *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12), LR (lapins ayant reçu le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG) et SB (lapins ayant reçu le probiotique *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745)], le sexe (femelle et mâle) et le temps (0,15, 30, 45 et 60 jours). De même, toutes les interactions ont été considérées pour les paramètres biochimiques, hématologiques et zootechniques après la supplémentation en probiotiques.

D'autre part, le modèle linéaire général dans la deuxième expérimentation a pris en considération les mêmes effets étudiés dans la première expérimentation (groupe, sexe, temps et leurs interactions). L'effet fixe du groupe issu de la première expérimentation et ayant subi une induction du diabète et d'un syndrome métabolique : [TS (témoin sain), BAM (lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12), LRM (lot traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG, SBM (lot traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745S)], et du groupe des nouveaux lapins et n'ayant jamais reçu de probiotiques et ayant subi une induction du diabète et d'un syndrome métabolique: [témoin malade (TM), du lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (BAM+), du lot traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRM+) et du lot traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SBM+)], de plus, de l'effet fixe du sexe (femelle et mâle) et du temps (J0, 12, 24 semaines).

En plus, les moyennes des moindres carrés ont été générées pour toutes les interactions et les facteurs analysés dans cette étude. Les résultats après comparaisons post hoc du test de Tukey, confirmés par le test de Bonferroni, ont été considérés comme significatifs à 5 % ($p < 0,05$). Les valeurs des différents paramètres traités dans les deux expérimentations ont été présentées sous forme de moyennes des moindres carrés \pm erreur standard des moyennes.

RESULTATS

&

DISCUSSION

CHAPITRE I

Effets des probiotiques sur les lapins sains

Expérimentation1 : Effets des probiotiques sur quelques paramètres biochimiques, ioniques, hématologiques et sur le poids, des lapins sains

I.1.Résultats & Discussion

I.1.1. Paramètres biochimiques

Les résultats des différents paramètres biochimiques étudiés pour les quatre groupes sont présentés dans le tableau 9 et la comparaison des moyennes de ces paramètres, entre les quatre groupes, selon le test de Tukey est résumée dans le tableau 10

Tableau 9 : Les paramètres biochimiques des lapins sains dans l'expérimentation 1

Groupes ³	Paramètres ² Sexe Temps	GLU(g/L)		CT(g/L)		HDL(g/L)		TG(g/L)		PT(g/L)		ALB(g/L)		URE(g/L)		CREA(mg/L)		ALAT(UI/L)		ASAT(UI/L)	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T	0	0,96	1,01	0,39	0,59	0,09	0,18	0,25	0,33	61,21 ^{bc}	48,60 ^d	34,06 ^b	29,31 ^{bc}	1,99 ^c	2,27 ^b	11,91	11,17	45,76	47,85	43,43	33,55
	15	1,10	1,10	0,47	0,60	0,01	0,16	0,31	0,29	62,15 ^{bc}	47,74 ^d	34,48 ^b	27,04 ^{bc}	2,31 ^b	2,05 ^b	12,52	11,59	42,52	48,55	46,98	31,54
	30	1,04	1,09	0,55	0,64	0,11	0,15	0,33	0,31	64,22 ^{bc}	43,68 ^d	34,40 ^b	24,50 ^c	2,34 ^b	1,98 ^c	12,57	11,36	44,52	48,95	46,47	30,97
	45	1,07	1,19	0,57	0,56	0,14	0,12	0,34	0,32	64,99 ^{bc}	53,65 ^c	33,64 ^{bc}	28,00 ^{bc}	2,31 ^b	2,08 ^b	13,02	11,62	45,00	46,63	46,06	30,07
	60	1,13	1,08	0,56	0,58	0,12	0,12	0,33	0,32	64,57 ^{bc}	54,65 ^c	34,33 ^b	27,77 ^{bc}	2,22 ^b	2,11 ^b	13,26	11,88	44,52	47,96	45,40	31,31
BA	0	0,99	1,04	0,52	0,47	0,14	0,12	0,35	0,24	63,22 ^{bc}	46,74 ^d	35,44 ^b	26,38 ^c	2,02 ^b	1,91 ^c	12,03	10,91	46,59	42,06	38,93	36,24
	15	0,95	1,03	0,56	0,44	0,14	0,10	0,35	0,26	67,40 ^b	49,38 ^d	36,75 ^b	32,02 ^{bc}	2,17 ^b	1,98 ^c	12,05	10,98	47,30	48,21	40,90	34,93
	30	0,96	0,98	0,56	0,46	0,20	0,18	0,35	0,26	90,01 ^a	58,68 ^c	48,82 ^a	31,31 ^{bc}	2,70 ^a	2,36 ^b	12,75	10,89	49,00	46,90	40,34	38,44
	45	0,98	0,96	0,56	0,49	0,18	0,17	0,35	0,24	88,31 ^a	57,57 ^c	49,99 ^a	29,46 ^{bc}	2,60 ^{ab}	2,41 ^{ab}	13,05	11,33	49,00	46,90	39,96	38,31
	60	0,99	0,96	0,59	0,52	0,16	0,15	0,36	0,25	88,51 ^a	55,97 ^c	48,16 ^a	28,81 ^{bc}	2,40 ^{ab}	2,31 ^b	13,39	11,75	49,34	46,18	40,80	38,36
LR	0	0,94	0,95	0,41	0,62	0,15	0,13	0,28	0,29	56,74 ^c	54,07 ^c	34,99 ^b	29,91 ^{bc}	2,43 ^{ab}	1,85 ^c	12,33	11,80	39,36	50,51	34,51	39,08
	15	0,96	1,07	0,51	0,49	0,16	0,17	0,29	0,31	66,47 ^b	46,20 ^d	35,85 ^b	28,91 ^{bc}	2,41 ^{ab}	2,03 ^b	12,32	11,77	42,57	48,70	36,33	39,75
	30	1,05	0,86	0,45	0,45	0,17	0,14	0,30	0,31	66,01 ^b	50,42 ^c	36,06 ^b	27,59 ^{bc}	2,25 ^b	2,11 ^b	12,36	11,66	43,93	48,45	35,96	39,68
	45	0,93	0,94	0,45	0,43	0,16	0,14	0,30	0,30	65,77 ^b	51,24 ^c	35,79 ^b	29,16 ^{bc}	2,25 ^b	2,14 ^b	12,44	12,37	43,93	48,45	36,40	40,96
	60	0,94	1,00	0,48	0,42	0,14	0,13	0,30	0,31	68,41 ^b	51,19 ^c	34,81 ^b	27,90 ^{bc}	2,21 ^b	2,12 ^b	12,89	12,48	44,71	47,32	35,73	44,03
SB	0	1,05	0,95	0,37	0,57	0,15	0,13	0,30	0,27	53,40 ^c	56,84 ^c	31,70 ^{bc}	29,11 ^{bc}	2,13 ^b	2,40 ^{ab}	12,11	12,99	45,92	47,15	31,38	46,11
	15	0,95	1,00	0,37	0,50	0,13	0,17	0,26	0,26	55,42 ^c	59,36 ^c	33,80 ^{bc}	33,10 ^{bc}	2,29 ^b	1,91 ^c	12,30	12,16	43,73	47,70	35,85	44,94
	30	0,92	0,97	0,36	0,45	0,12	0,15	0,28	0,25	94,59 ^a	68,47 ^b	49,14 ^a	37,95 ^b	2,90 ^a	2,32 ^b	12,35	12,31	44,34	43,36	36,58	44,78
	45	0,91	0,95	0,38	0,44	0,13	0,14	0,27	0,25	92,88 ^a	65,77 ^b	48,41 ^a	45,80 ^a	2,83 ^a	2,29 ^b	12,77	12,27	44,34	43,35	37,54	45,74
	60	1,01	0,94	0,37	0,50	0,13	0,15	0,27	0,32	89,50 ^a	67,21 ^b	46,18 ^a	35,46 ^b	2,61 ^{ab}	2,35 ^b	13,57	12,89	44,84	42,67	38,01	45,82
Effets ^{1,4}	Groupe(G)	***		**		ns		*		***		***		*		ns		ns		ns	
	Sexe (S)	ns		Ns		ns		**		***		***		***		**		ns		ns	
	Temps(D)	ns		Ns		ns		ns		***		ns		**		ns		ns		ns	
	G x S	ns		**		ns		**		Ns		ns		ns		ns		ns		***	
	G x D	ns		Ns		ns		ns		Ns		ns		ns		ns		ns		ns	
	SxD	ns		Ns		ns		ns		Ns		ns		ns		ns		ns		ns	
	GxSxD	ns		Ns		ns		ns		Ns		ns		ns		ns		ns		ns	

1/Significations: * : P<0,05; ** : P<0,01; *** : P<0,001; ns: non significatif

2/GLU: Glucose ; CT : Cholestérol Total ; HDL: Lipoprotéines de haute densité ; PT: Protéines Totales ; ALB: Albumine ; URE : Urée ; CREA: Créatinine ; ALAT: Alanine aminotransférase ; ASTA: Aspartate aminotransférase.

3/ T: groupe témoin ; BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ; LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Tableau 10: Comparaison des moyennes des paramètres biochimiques entre les quatre groupes (test de Tukey)

	GLU	CT	HDL	TG	PT	ALB	URE	CREA	ALAT	ASAT
T vs BA	***	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
T vs LR	***	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
T vs SB	***	**	Ns	*	**	**	*	Ns	Ns	Ns
BA vs LR	Ns	Ns	Ns	ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BA vs SB	Ns	Ns	Ns	ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
LR vs SB	Ns	Ns	Ns	Ns	**	*	Ns	Ns	Ns	Ns

1/ Significations: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/GLU: Glucose ;CT: Cholestérol Total ;HDL: Lipoprotéines de haute densité ;PT: Protéines Totales ;ALB: Albumine ; URE: Urée ; CREA: Créatinine ;ALAT: Alanine aminotransférase ;ASAT: Aspartate aminotransférase ;Fe: Fer ;Ca: Calcium ;P: Phosphore ;Na: Sodium ;K: Potassium.

3/T: groupe témoin ;BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ; LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

11.1.1.1. Glucose à jeun (GLU)

Les résultats de notre étude ont montré que les valeurs du glucose à jeun n'évoluent pas d'une manière significative dans le temps (pendant l'administration des probiotiques et après l'arrêt des probiotiques) ($P > 0,05$) (**Figure 13A**). Par ailleurs, une différence significative entre les 3 groupes supplémentés par les probiotiques et le groupe témoin a été observée ($P < 0,001$), (**Tableau 9**) (**Figure 13B**). En effet, le test de Tukey a montré que les valeurs des trois lots traités ont été significativement inférieures à celles du témoin (BA vs T), (LR vs T) et (SB vs T) ($P < 0,001$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été constatée entre les trois groupes traités par les probiotiques ($P > 0,05$), (**Tableau 10**) (**Figure 13B**).

Aussi, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les deux sexes (**Figure 13C**) et pour les différentes interactions étudiées (Groupe x Sexe, Groupe x temps, Sexe x temps, Groupe x Sexe x temps) ($P > 0,05$) (**Tableau 9**).

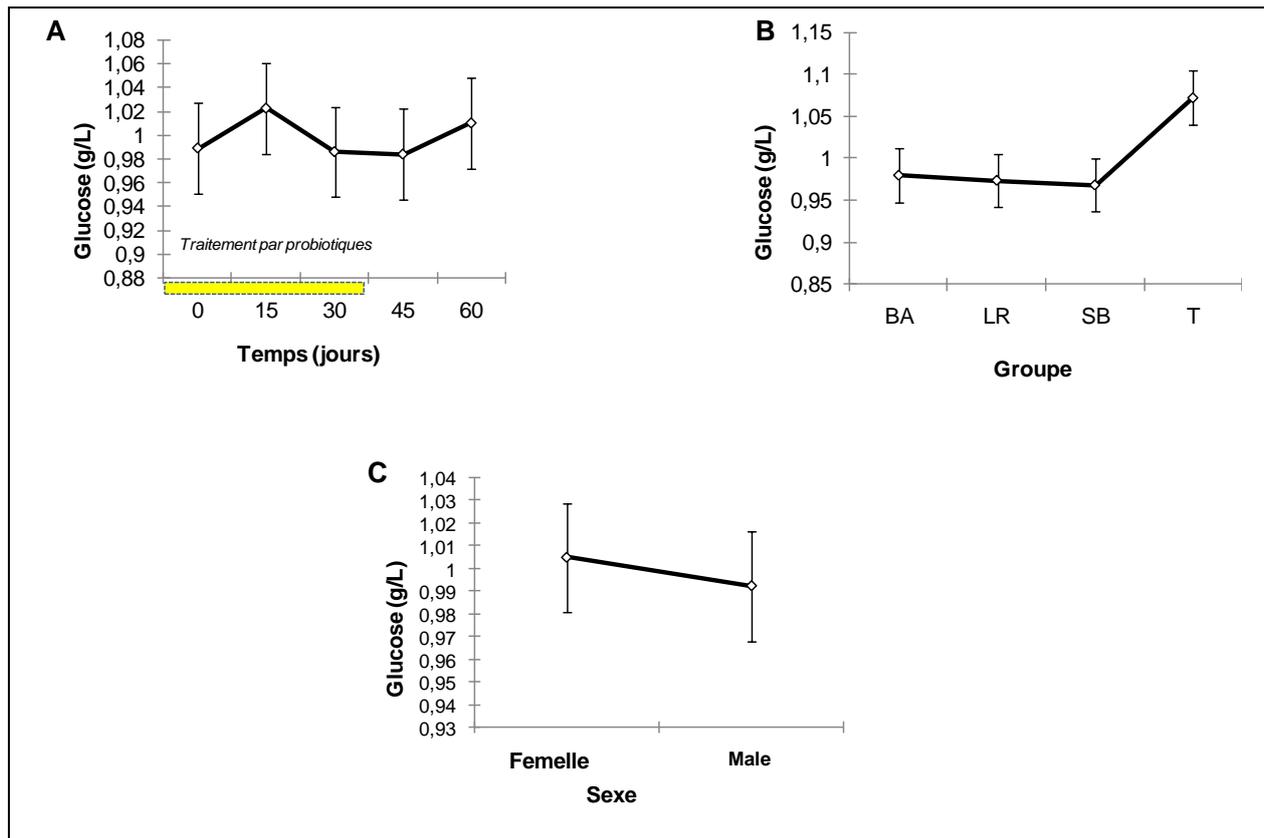


Figure 13 : Variations du taux du glucose plasmatique à jeune (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ;C) Selon le sexe

Les résultats de notre étude ont montré que les trois groupes traités par les probiotiques ont une glycémie significativement inférieure à celle du groupe Témoin (T) ($P < 0,001$). Ainsi, les trois groupes ayant reçu une supplémentation ont des taux inférieurs à 1g/L. Le groupe SB a montré la valeur la plus faible parmi ces derniers ; 0,96 g/L (SB) vs 1,07 g/L (T).

D'autre part, nos résultats confirment les travaux antérieurs qui décrivent les effets bénéfiques des probiotiques, notamment, leur capacité à gérer la glycémie chez des modèles animaux (Everard et al., 2014; Farida et al., 2020; Bouaziz et al., 2021).

De plus, l'effet hypoglycémiant de la levure utilisée dans notre étude, a été rapporté par Barssotti et al. (2021), qui ont administré à des souris diabétiques, $0,5 \times 10^8$ /mL de *Saccharomyces boulardii*, pendant 8 semaines. Le groupe traité a présenté une réduction de 30 % de la glycémie par rapport au groupe témoin ($251,9 \pm 36,40$ mg/dl vs $362,9 \pm 21,26$ mg/dL respectivement). Ces résultats ont été interprétés par des changements de la composition du microbiote intestinal après le traitement par cette levure. De même, ces modifications pourraient être corrélées avec la réponse du métabolisme énergétique de

l'hôte. En outre, **Park et al., (2015)** ont rapporté qu'un traitement par 10^8 ufc de *Lactobacillus rhamnosus* GG chez des souris db/db, pendant 4 semaines, a amélioré la glycémie de ces souris diabétiques par une réduction du stress du réticulum endoplasmique et par une suppression de l'activation des macrophages, entraînant une sensibilité accrue à l'insuline. Toutefois, un pouvoir hypoglycémiant de nombreuses souches de *Bifidobacterium* sp., grâce à l'activation de la différenciation des adipocytes en un type cellulaire, capable d'induire une sensibilité à l'insuline chez les souris, a été décrit par **Le et al. (2015)**. En plus, d'après **Simonová et al. (2013)**, la supplémentation des lapins par une combinaison de 1×10^9 ufc/mL d'*Enterococcus faecium* CCM7420 et de 30g/kg d'aliment de l'extrait de la bactériocine de l'*Eleutherococcus senticosus*, pendant 21 jours, a montré une diminution significative de la glycémie à jeun par rapport au groupe témoin. Il a également été rapporté que les personnes atteintes de diabète de type 2, présentaient une diminution de la glycémie à jeun, associée à une activité plus élevée de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase, par rapport au groupe témoin, après avoir consommé un yaourt contenant $7,23 \times 10^6$ ufc de *Lactobacillus acidophilus* La5 et $6,04 \times 10^6$ ufc de *Bifidobacterium lactis* Bb12, pendant 6 semaines (**Ejtahed et al., 2012**). Bien que l'effet bénéfique des différents probiotiques sur la régulation de la glycémie ait été démontré par de nombreuses études expérimentales, d'autres essais ont constaté un effet hyperglycémiant de certaines souches de probiotiques, comme décrit par **Ghoneim & Moselhy (2012)**, qui ont utilisé chez des lapins, une dose de 200 million ufc/kg poids/jour de *Lactobacillus acidophilus* (Mega acidophilus), pendant 4 semaines et ont observé une augmentation significative de la glycémie par rapport au groupe témoin.

Ainsi, les valeurs de la glycémie à jeun obtenues dans notre étude sont dans l'ensemble en accord avec celles de (**Coulibaly et al., 2007; Kaya et al., 2013; Özkan et al., 2018**). Cependant, elles sont respectivement inférieures aux valeurs obtenues par **Benali et al. (2018)** (0,99g/L vs 1,45 g/L). Cet écart pourrait être dû à la différence dans la teneur énergétique de l'aliment distribué aux lapins dans notre étude et dans celle de ces auteurs (2461 Kcal/kg vs 3460 Kcal/kg).

De nombreuses études ont rapporté que le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation de la glycémie et dans la sensibilité à l'insuline. Les symptômes chez les patients diabétiques peuvent être améliorés après la modification de la composition du microbiote intestinal, par l'introduction de certaines molécules actives ou quelques souches de probiotiques (**Zhang et al., 2021**). Selon **Grigorescu & Dumitrascu (2016)**, le rapport *Bacteroidetes/Firmicutes* augmente avec le temps chez les patients atteints de diabète, alors

qu'il est réduit chez les personnes saines. Par ailleurs, le mécanisme d'action des probiotiques dans la modulation de la population microbienne au niveau de l'intestin est encore mal élucidé, car chaque souche paraît avoir son propre mécanisme (**Gomes et al., 2014**). Une étude menée sur des lapins néozélandais ayant reçu 1.0×10^8 ufc /mL⁻¹ de *Bacillus subtilis* HH2, pendant 8 jours, a montré une augmentation de la diversité microbienne colique après qu'elle ait été réduite par l'administration du TNBS (acide trinitrobenzène sulfonique). Ce probiotique, peut également participer à l'augmentation de l'abondance relative de la famille des *Bifidobacteriaceae*, mais à la réduction de l'abondance des Bacteroidetes et des *Proteobacteria* (**Luo et al., 2020**).

De ce fait, l'effet hypoglycémiant de ces trois souches de probiotiques pourrait avoir un impact positif dans la prévention du diabète de type 2 chez l'animal et l'homme (**Amar et al., 2011; Zhao et al., 2020**).

I.1.1.2. Profil lipidique

➤ *Cholestérol total (CT)*

Aucune différence significative n'a été constatée durant les cinq temps de l'expérimentation (pendant l'administration des probiotiques et après l'arrêt du traitement) ($P > 0,05$) (**Figure 14A**).

Par contre, les résultats du cholestérol total indiquent que l'effet groupe a été significatif. Ainsi, les trois groupes supplémentés ont présenté des taux inférieurs à ceux du groupe T. Le groupe SB a la valeur la plus faible ($P < 0,01$) (**Figure 14B**). Effectivement, d'après le test de Tukey, aucune différence significative entre les paires formées par les quatre groupes n'a été enregistrée, à l'exception du groupe SB vs T ($P < 0,01$) (**Tableau 10**).

De plus, aucun effet sexe n'a été enregistré ($P > 0,05$) (**Figure 14C**). Seule l'interaction Groupe x Sexe a été significative ($P < 0,01$), (**Tableau 9**) (**Figure 14 D**).

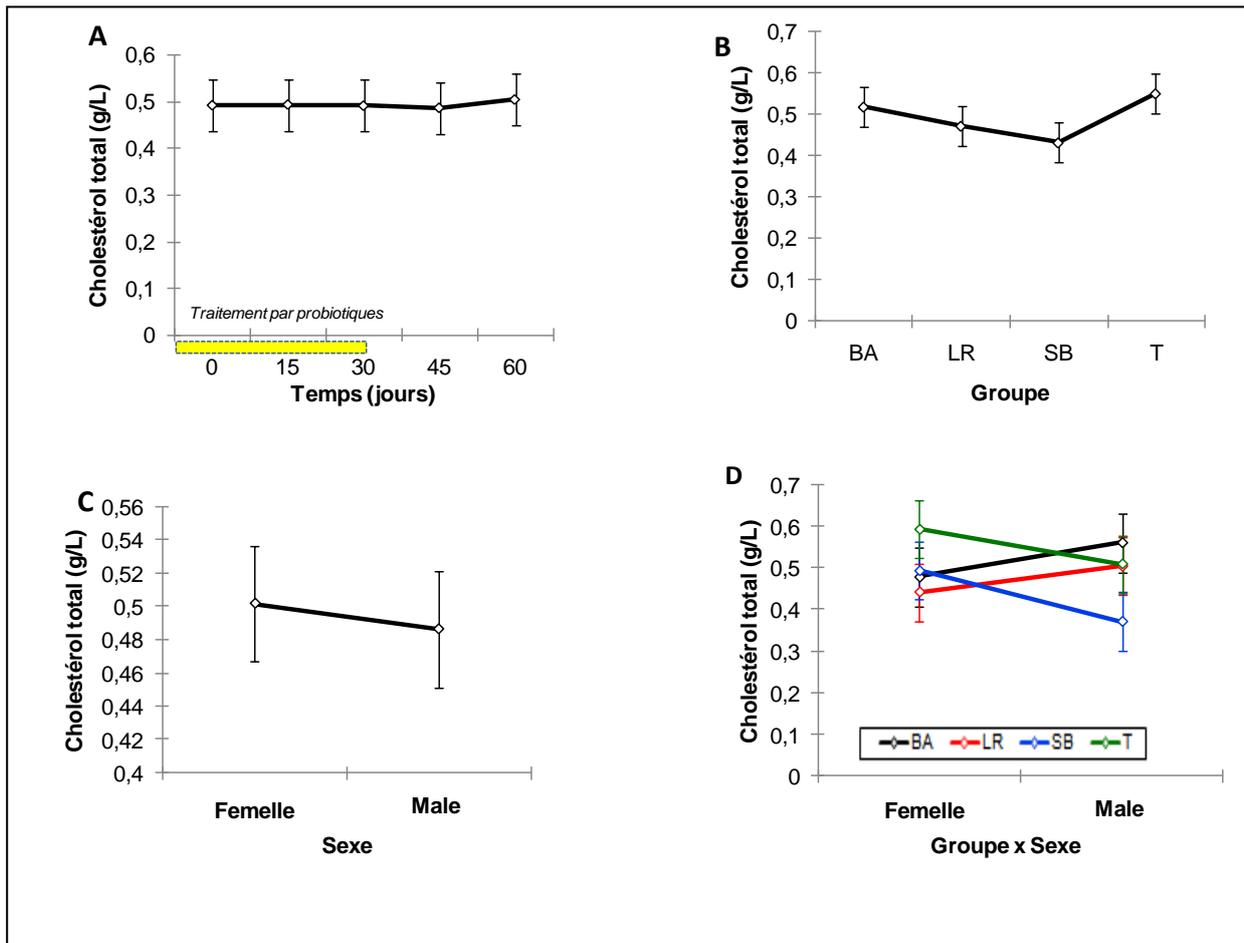


Figure 14 : Variations du taux du cholestérol total plasmatique(g/L)

A) Dans le temps; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) interaction Groupe x Sexe

➤ *Lipoprotéine de haute densité (HDL)*

Les résultats ont montré l'absence de différence significative dans le temps (**Figure 15A**). De même, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les quatre groupes ($P > 0,05$) (**Figure 15B**). Aussi, le test de Tukey confirme qu'il n'existe pas de différence significative entre les paires formées par les quatre groupes de lapins ($P > 0,05$) (**Tableau 10**). L'absence de l'effet sexe et des interactions (Groupe x Temps, Groupe x Sexe, Temps x Sexe et Groupe x Temps x Sexe) a également été notée ($P > 0,05$). (**Tableau 9**)(**Figure 15C**).

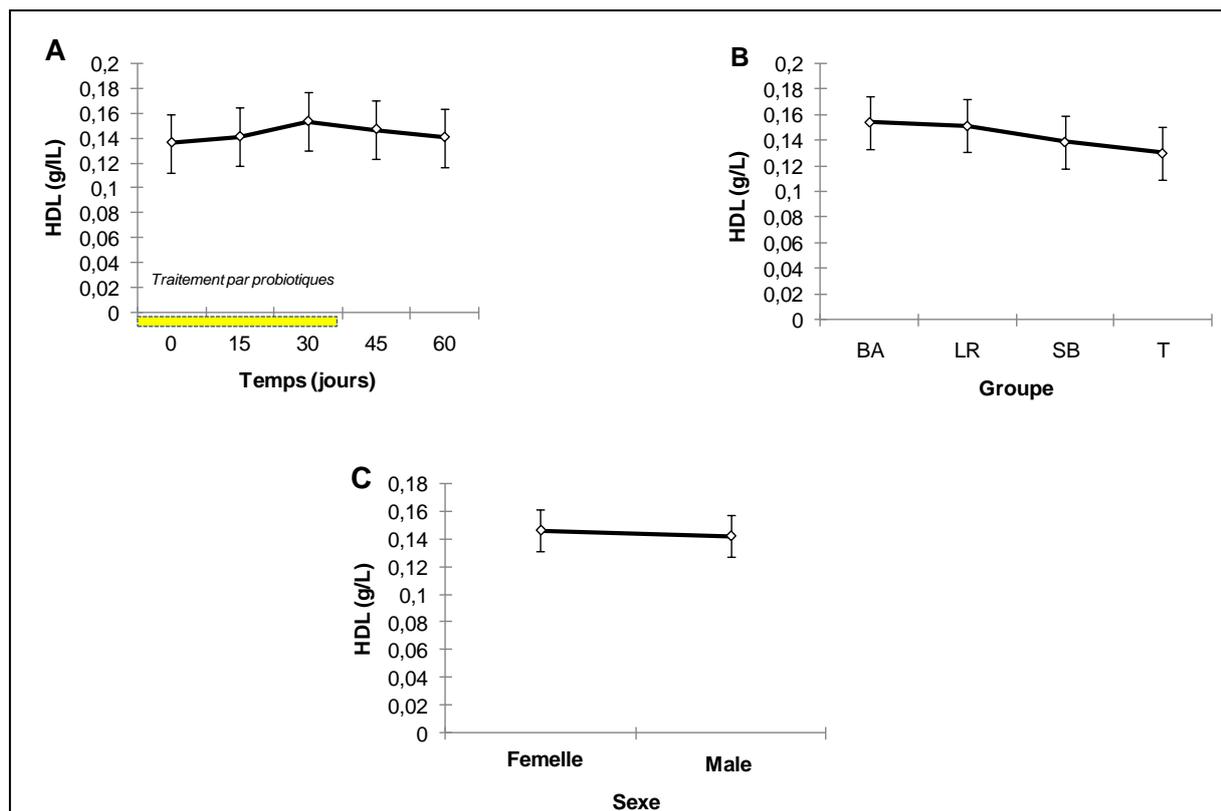


Figure 15 : Variations du taux plasmatique de l'HDL(g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ Triglycérides

Les résultats des triglycérides montrent qu'il n'existe pas de différence significative dans le temps ($P > 0,05$) (**Figure 16A**). Par ailleurs, l'effet groupe a été significatif ($P < 0,05$).

Les trois groupes ayant reçu les probiotiques ont enregistré des valeurs relativement inférieures à celles du groupe T. De plus, le groupe SB a montré le taux le plus faible, comparé aux groupes supplémentés (**Figure 16B**). Ceci a été confirmé par le test de Tukey, qui montre une différence significative entre SB et T ($P < 0,05$) (**Tableau 10**). De même, un effet sexe a été observé pour les mâles, qui ont enregistré les taux les plus élevés par rapport aux femelles ($P < 0,01$), (**Tableau 9**) (**Figure 16C**).

L'étude des interactions a indiqué que seule l'interaction Groupe x Sexe a été significative ($P < 0,01$) (**Tableau 9**).

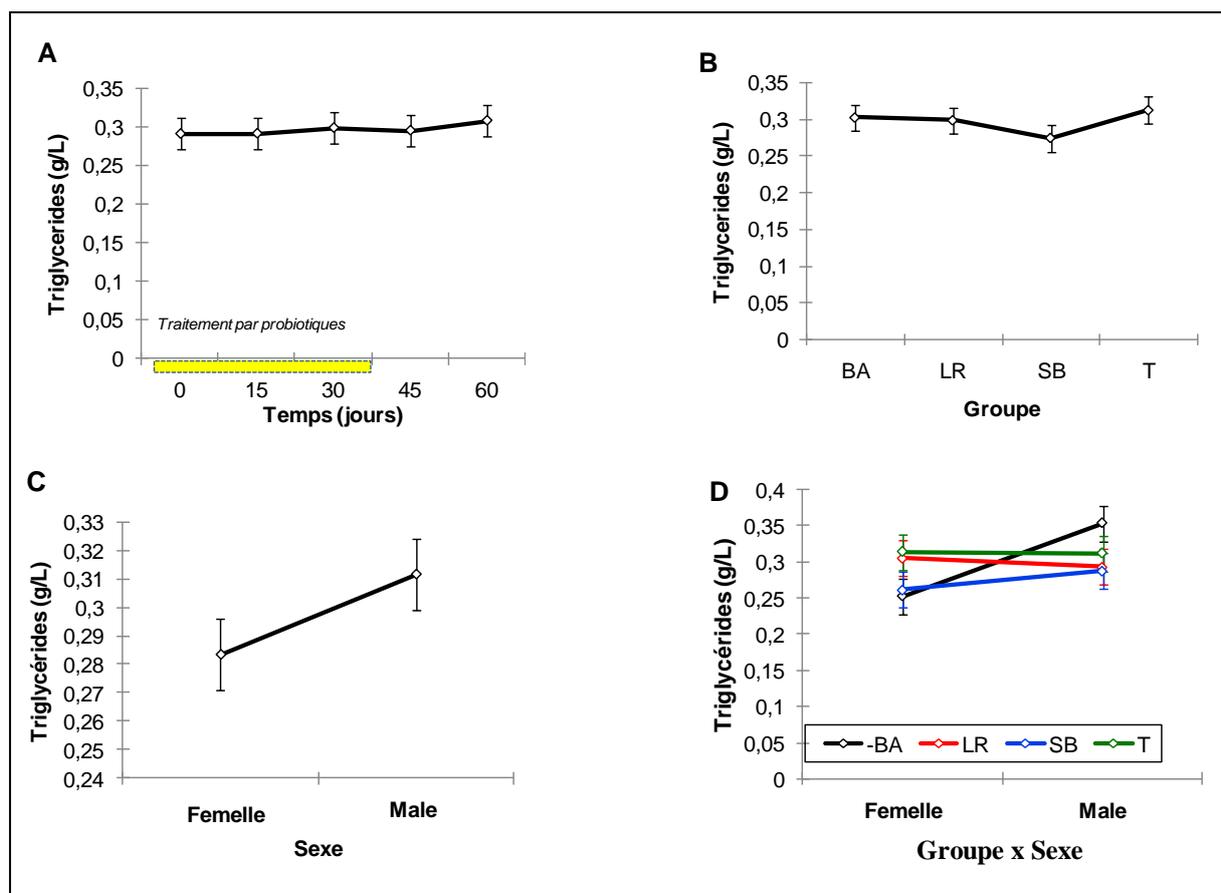


Figure 16 : Variations du taux plasmatique des Triglycérides (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Sexe

Ainsi, une modification bénéfique du profil lipidique a été enregistrée, indiquant une diminution significative des taux du cholestérol total ($P < 0,01$) et des triglycérides ($P < 0,05$), chez les groupes supplémentés par les probiotiques, comparés au groupe témoin. Par contre, le taux de l'HDL est resté constant pour les quatre groupes.

L'effet positif des probiotiques sur les paramètres du profil lipidique chez le lapin a été rapporté dans plusieurs études, comme celle de **Younis et al., (2019)**, qui ont constaté une diminution significative des taux du cholestérol total et des triglycérides chez les lapins ayant reçu 1×10^6 ufc/g de *Lactobacillus plantarium*, pendant 8 semaines. De plus, l'effet hypocholestérolémiant de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745[®], chez des hamsters traités avec 3g/kg, pendant 21 jours, a été rapporté par **Briand et al., (2019)**. Une autre étude sur des lapins obèses supplémentés par 1×10^{10} ufc/mL de *Lactobacillus plantarum* 299 v et 1×10^9 ufc / mL de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, pendant 30 jours, a montré une diminution significative du taux de cholestérol et des triglycérides avec une faible

augmentation du HDL (**Bouaziz et al., 2021**). Nos résultats concordent avec ceux de **AL-Zaiadi &AL-Shekdhaheer, (2016)**, qui ont traité un groupe de lapins par *Saccharomyces boulardii* et un autre par *Lactobacillus plantarium* et ont utilisé le mélange de ces deux souches de probiotiques pour un troisième lot, afin de tester l'effet des deux souches sur le profil lipidique. Ils ont ainsi rapporté que la supplémentation de ces animaux par une dose de $300\mu\text{L}/100\text{g poids/jour}$, pendant 30 jours, a présenté des valeurs significativement plus faibles du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques ainsi qu'une amélioration du taux de l'HDL, dans le groupe ayant reçu le mélange des deux souches de probiotiques et qui a montré les meilleures concentrations des paramètres du profil lipidique. En outre, des sujets adultes hypercholestérolémiques, ayant consommé du yaourt contenant des sels biliaires hydrolase- (BSH-) actif (enzyme) et 5×10^9 ufc/g de *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242, à raison de deux fois par jour, pendant 6 semaines, ont présenté une diminution significative du taux du cholestérol total, mais aucun changement des triglycérides n'a été observé au cours de cette étude (**Jones et al., 2012**). Une diminution significative des triglycérides a été rapportée par **Klein et al. (2008)**, qui ont donné à des volontaires, un yaourt contenant 3.0×10^6 ufc/g de *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* DGCC 420 (*B. lactis* 420) et 9.3×10^8 ufc/g de *Lactobacillus acidophilus* 74-2, pendant 5 semaines. Une autre étude réalisée par **Cavallini et al. (2009)** a montré des taux inférieurs du cholestérol total, des triglycérides et une augmentation significative de l'HDL, chez les lapins mâles de la race néozélandaise comparés au groupe témoins, après avoir reçu une alimentation riche en cholestérol et consommé ensuite 10^8 ufc/jour d'*Enterococcus faecium* CRL183, pendant 60 jours. Une étude récente de **Bassiony et al. (2021)** a confirmé l'effet des probiotiques dans l'amélioration du profil lipidique chez les lapins. Les groupes ayant reçu un traitement par 2×10^8 ufc/kg d'aliment d'*Enterococcus faecium* NCIMB 11181 et un mélange de 1×10^8 /kg d'*Enterococcus faecium* NCIMB 11181 et de 2.5×10^6 /kg de *Clostridium butyricum*, pendant 8 semaines, ont présenté des taux élevés de l'HDL et une diminution des triglycérides et de LDL et aussi une amélioration dans, la croissance, l'indice de consommation et les indicateurs biochimiques et immunologiques, comparés au groupe ayant reçu 120 mg/kg de colistine, pendant 8 semaines. Plusieurs mécanismes sont suggérés pour l'activité de réduction du cholestérol par les probiotiques. Ces derniers comprennent la déconjugaison des acides biliaires par la catalyse de l'hydrolase des sels biliaires. Le cholestérol étant le précurseur de la synthèse des nouveaux acides biliaires, son utilisation pour synthétiser la nouvelle bile entraînerait une diminution de la concentration du cholestérol dans le sang (**Homayouni et al., 2012**).

Selon **Gilliland et al. (1985)**, certains micro-organismes présents dans les additifs de probiotiques pourraient assimiler le cholestérol présent dans le tractus gastro-intestinal pour leur propre métabolisme cellulaire. Assurément, **Fukushima & Nakano, (1995)** ont rapporté le mécanisme par lequel un probiotique peut diminuer le cholestérol sérique et inhiber l'hydroxyméthyl-glutaryl-coenzyme A. Il s'agit d'une enzyme impliquée dans la voie de synthèse du cholestérol. **Choi et al. (2016)** ont rapporté que la réduction de la triglycéridémie après un traitement par des probiotiques est en relation étroite avec l'augmentation plasmatique de l'apolipoprotéine A-V (ApoA-V), dont la fonction n'est pas encore clairement identifiée.

Dans notre étude, les mâles ont présenté des taux de triglycérides significativement élevés par rapport à ceux des femelles ($P < 0,01$), ce qui confirme les résultats rapportés par **Darmawan & Irfanuddin, (2007)**, qui ont constaté que le sexe influence les paramètres lipidiques. Par contre, **Bouaziz et al. (2021)** ont rapporté que le sexe n'affecte pas les valeurs des triglycérides et les autres paramètres du profil lipidique des lapins obèses.

L'interaction Groupe x Sexe est significative pour le CT et les TG ($P < 0,01$). D'après **He & You, (2020)**, des différences entre les sexes dans le métabolisme des graisses peuvent être liées à la composition du microbiote intestinal.

De ce fait, le microbiote intestinal peut jouer un rôle important dans la régulation des taux de lipides sanguins, mais cela reste dépendant de l'âge, du sexe et de la génétique de l'hôte. Cette interaction observée pour le cholestérol total et les triglycérides, pourrait être interprétée par un dimorphisme sexuel du microbiote intestinal chez le mâle et la femelle. Donc, les micro-organismes des probiotiques n'agissent pas de la même manière chez les deux sexes (**Christoforidou et al., 2019; Sheng et al., 2017**). Selon **Wang et al. (2019)**, la prise de 3×10^{10} ufc /mL de *Bifidobacterium bifidum* TMC3115, chaque jour, pendant 3 semaines par voie orale, a montré une diminution des taux sériques des TG et du LDL-C, d'une façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes.

De plus, **Öner et al. (2014)** ont étudié le mécanisme de réduction du cholestérol des bactéries lactiques et des bifidobactéries et ont montré que seuls les probiotiques contenant le gène de l'hydrolase des sels biliaires peuvent réduire le cholestérol et qu'une activité accrue de l'hydrolase des sels biliaires entraîne une augmentation de l'excrétion de la bile dans les fèces. De même, un essai in vitro réalisé par **Hernández-Gómez et al. (2021)** a montré que les deux souches de probiotiques, *Lactobacillus plantarum* DGIA1 (isolée d'un fromage double crème du Chiapas, au Mexique) et une levure commercialisée (*Saccharomyces boulardii*), ont une

activité de l'hydrolase des sels biliaires. Aussi, d'après **Koskenniemi et al. (2011)**, *Lactobacillus rhamnosus* GG a présenté une activité d'hydrolase des sels biliaires.

I.1.1.3. Protéines totales (PT) et Albumine (ALB)

➤ *Protéines totales (PT)*

Les résultats des protéines totales indiquent une augmentation significative dans le temps ($P < 0,001$). Ainsi, les valeurs ont montré une augmentation à partir du 15^{ème} jour et une stabilisation après l'arrêt du traitement (**Figure 17A**). Un effet groupe a été significatif. De même, les groupes traités ont présenté des taux élevés comparés au T ($P < 0,001$) (**Figure 17B**). Les résultats du test de Tukey indiquent une différence significative entre le groupe, SB vs T et SB vs LR ($P < 0,01$). En effet, le groupe SB a enregistré le taux le plus élevé, par rapport à ceux du T et du LR (**Tableau 10**). De plus, une différence significative entre les deux sexes a été notée ($P < 0,001$), (**Tableau 9**)(**Figure 17C**).

Aucune différence significative au sein des interactions étudiées ; Groupe x Temps ; Sexe x Temps ; Sexe x Groupe et Groupe x Temps x Sexe n'a été constatée ($P > 0,05$) (**Tableau 9**).

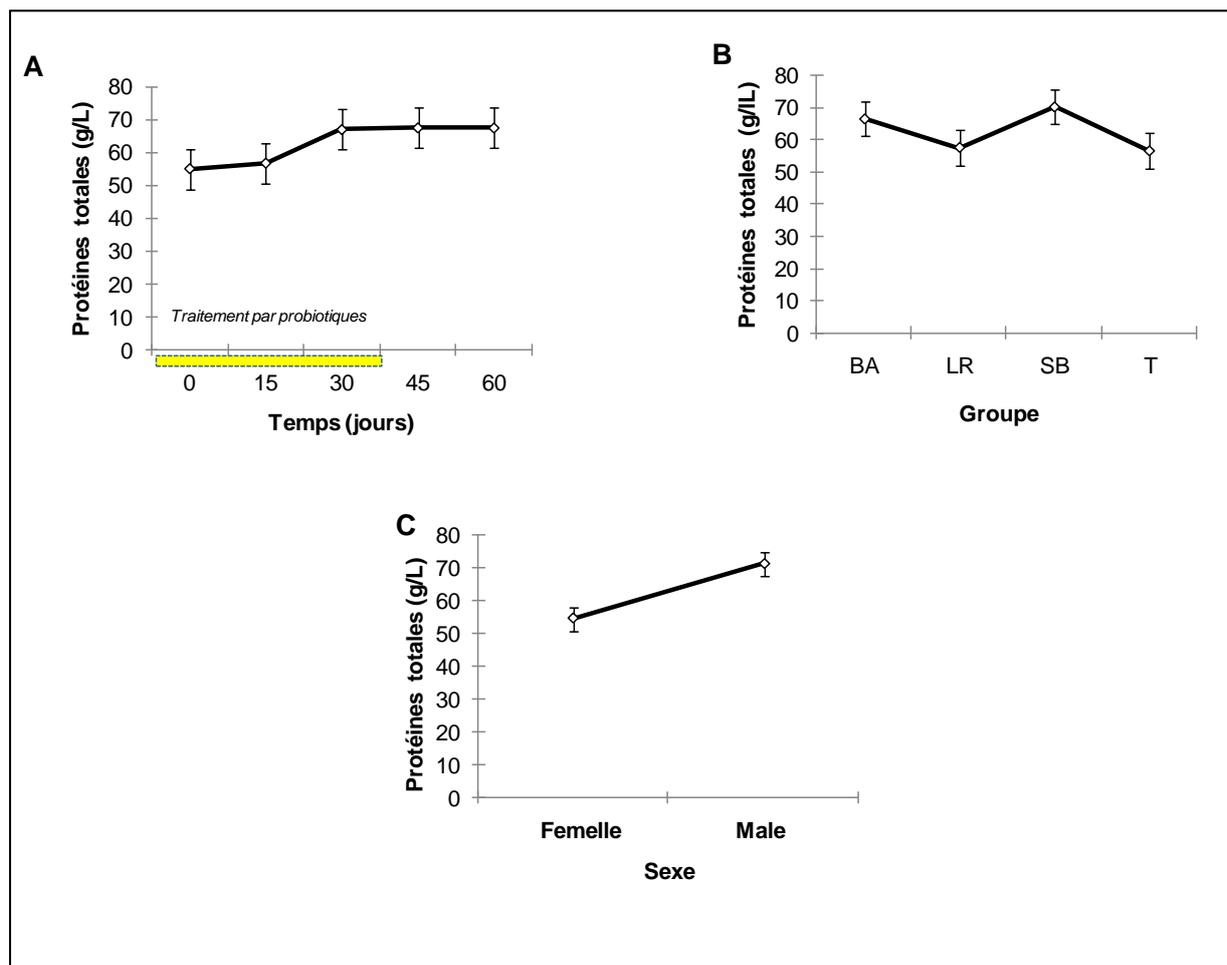


Figure 17 : Variations du taux plasmatique des protéines totales (g/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ Albumine(ALB)

Les résultats n'indiquent aucune différence significative dans le temps ($P > 0,05$) (**Figure 18A**). En revanche, une différence significative entre les quatre groupes a été notée ($P < 0,001$) (**Figure 18B**). Ainsi, le test de Tukey, montre qu'il existe une différence significative entre SB et T ($P < 0,01$) et entre SB et LR ($P < 0,05$). Le groupe SB a montré la valeur la plus élevée par rapport aux deux groupes T et LR (**Tableau 10**). En outre, une différence significative a été observée entre les deux sexes ($P < 0,001$), (**Tableau 9**) (**Figure 18C**).

Les interactions : Groupe x Temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Temps x Sexe ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 9**).

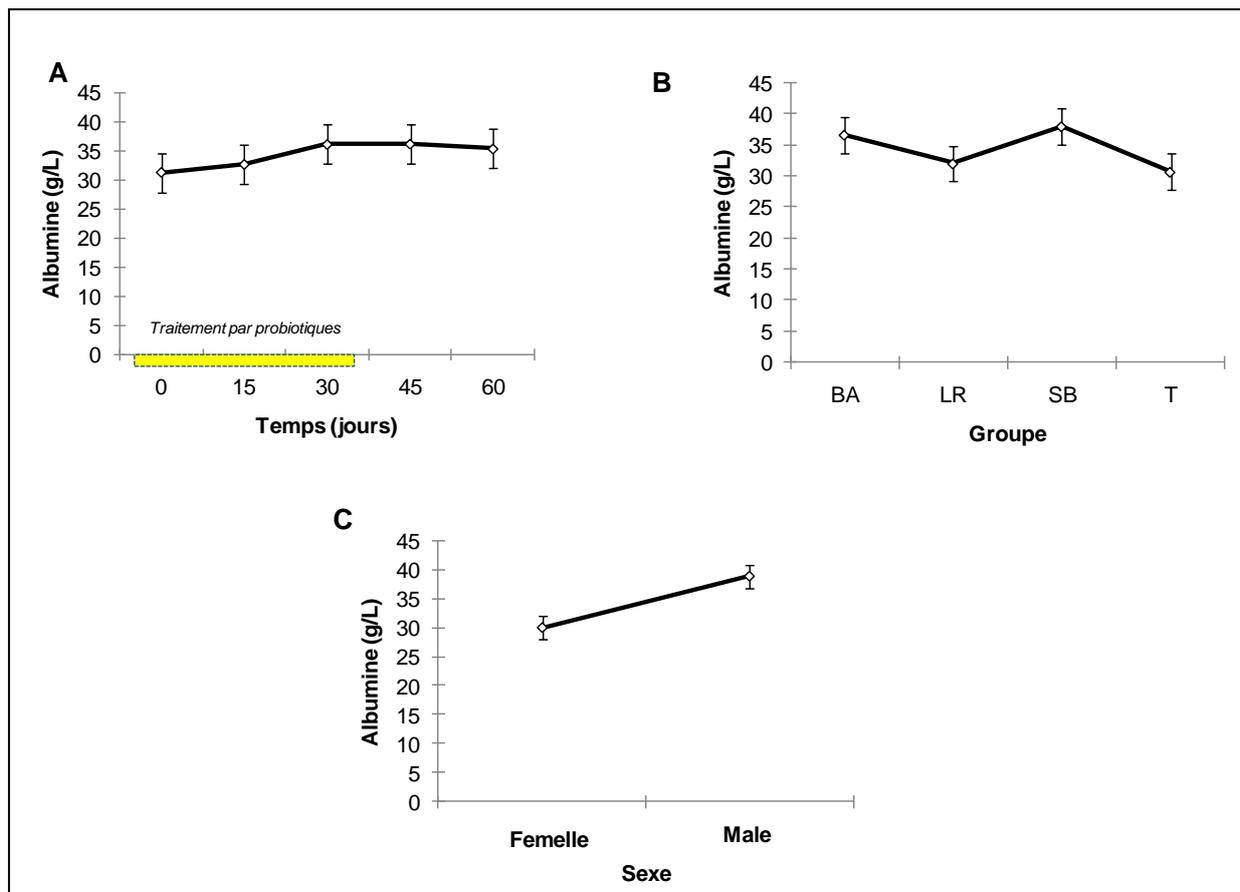


Figure 18 : Variation du taux plasmatique de l'albumine (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

Les deux paramètres protéiques étudiés ont présenté une nette augmentation des taux, chez les groupes supplémentés par les probiotiques par rapport au groupe témoin ($P < 0,001$). En outre, le groupe SB a donné les meilleures concentrations, comparé aux autres groupes traités.

Selon Ndlovu et al.(2007), le taux de protéines totales dans le sang fournit une idée générale sur l'état d'hydratation, le statut nutritionnel ou encore le bon fonctionnement de certains organes importants comme le foie. Concernant l'albumine qui présente le principal composant protéique du sérum, elle peut agir sur la réponse humorale et, est susceptible de soutenir l'activation des organes immunitaires après un traitement par les probiotiques (Abdel-Azeem et al., 2018; Abdelhady & El-Abasy, 2015). Ainsi, l'effet des probiotiques sur des niveaux de protéines totales, observé dans notre étude indique que les probiotiques ont exercé un effet bénéfique sur le métabolisme des protéines. Ces résultats sont en accord avec ceux de Ayyat et al., (2018), qui ont constaté une augmentation considérable dans les taux plasmatiques des protéines totales et de l'albumine chez les lapins de la race néozélandaise, suite à une

supplémentation par 3g/kg d'aliment de *Saccharomyces cerevisiae*, pendant 8 semaines. Assurément, **Simonová et al. (2008)** ont dévoilé que les lapins traités par 1×10^9 ufc/mL de *Lactobacillus rhamnosus* GG, pendant 14 jours ont des taux de protéines totales supérieurs à ceux du groupe témoin. Aussi, une augmentation des concentrations de ces deux métabolites a été rapportée par **Younis et al. (2019)**, après une supplémentation par 1×10^6 ufc/g de *Lactobacillus plantarium*, pendant 8 semaines.

L'augmentation du niveau de protéines plasmatiques pourrait s'expliquer par une meilleure résorption et une meilleure utilisation des nutriments par l'intestin (**Simonová et al., 2020**).

En revanche, **Chandra et al., (2015)** ont constaté qu'un mélange de probiotiques (50% de *Saccharomyces boulardii* et 50% de *Pediococcus acidilacticii* à 10^9 ufc/g d'aliment), distribués aux lapins néozélandais, pendant 12 semaines, n'a montré aucun effet sur le taux des protéines totales et de l'albumine. D'autre part, ces résultats pourraient également être expliqués par l'augmentation du taux de globulines, qui constituent une fraction des protéines sériques. En effet, les globulines peuvent indiquer une amélioration de l'immunité des lapins, notamment pour *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (**Terciolo et al., 2019**). En revanche, l'augmentation des taux de ces deux constantes biologiques est considérée comme un signe paraclinique d'un déséquilibre dans la volémie (déshydratation), ou peut avoir d'autres origines comme certaines infections virales dans les maladies inflammatoires chroniques (**Taghli, 2010**). Cependant, les valeurs des PT et de l'ALB enregistrées dans notre étude sont dans les normes de références rapportées par (**Yazar et al., 2004 Özkan & Silva et al., 2005; Özkan et al., 2012; Pekkaya, 2018**).

En plus, l'étude de l'influence du sexe sur les valeurs de ces deux paramètres a montré que les mâles ont des concentrations plus élevées ($P < 0,001$). Nos résultats sont en désaccord avec ceux de **Elamin, (2013)**, qui ont enregistré des taux de protéines totales supérieurs chez les femelles comparés aux mâles. Cette différence pourrait être liée à la race locale soudanaise utilisée dans cette étude. En revanche, une autre étude réalisée par **Cetin et al. (2009)** a montré l'absence de l'effet sexe sur les deux paramètres, chez des lapins de la race Angora.

D'autre part, il a été constaté qu'il existe une influence du temps sur les taux de protéines totales, les changements de cette constante biochimique au cours de notre expérimentation pourraient être dus à la croissance des animaux. Effectivement, selon **Olayemi & Nottidge (2007)**, les lapins adultes ont des taux supérieurs à ceux des jeunes animaux.

Outre les facteurs physiologiques de l'hôte, des preuves récentes montrent que la modulation du microbiote intestinal par les probiotiques, joue également un rôle dans le métabolisme des protéines alimentaires de l'hôte. De même, l'interaction entre le métabolisme de l'hôte et celui

du microbiote intestinal est complexe et permet aux bactéries d'utiliser les protéines alimentaires et endogènes. Assurément, la fermentation des acides aminés par les bactéries intestinales y compris les probiotiques, produit des métabolites qui peuvent affecter l'absorption des protéines/acides aminés par l'hôte (**Portune et al., 2016; Azad et al., 2018**).

I.1.1.4. Urée (URE) et Créatinine (CREA)

➤ *Urée(URE)*

Dans le temps, l'urémie varie d'une façon significative ($P < 0,01$). Ainsi, une augmentation à partir du 15^{ème} jour, puis une légère diminution au 60^{ème} jour ont été enregistrées (**Figure 19A**). De plus, un effet groupe a été constaté ($P < 0,05$) (**Figure 19B**). Selon les résultats du test de Tukey, seule la paire SB vs T est significative. Le groupe SB a montré des valeurs supérieures à celles du groupe T ($P < 0,05$) (**Tableau 10**). En outre, une différence significative entre les deux sexes a été notée ($P < 0,001$), (**Tableau 9**) (**Figure 19C**).

Les interactions Groupe x temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 9**).

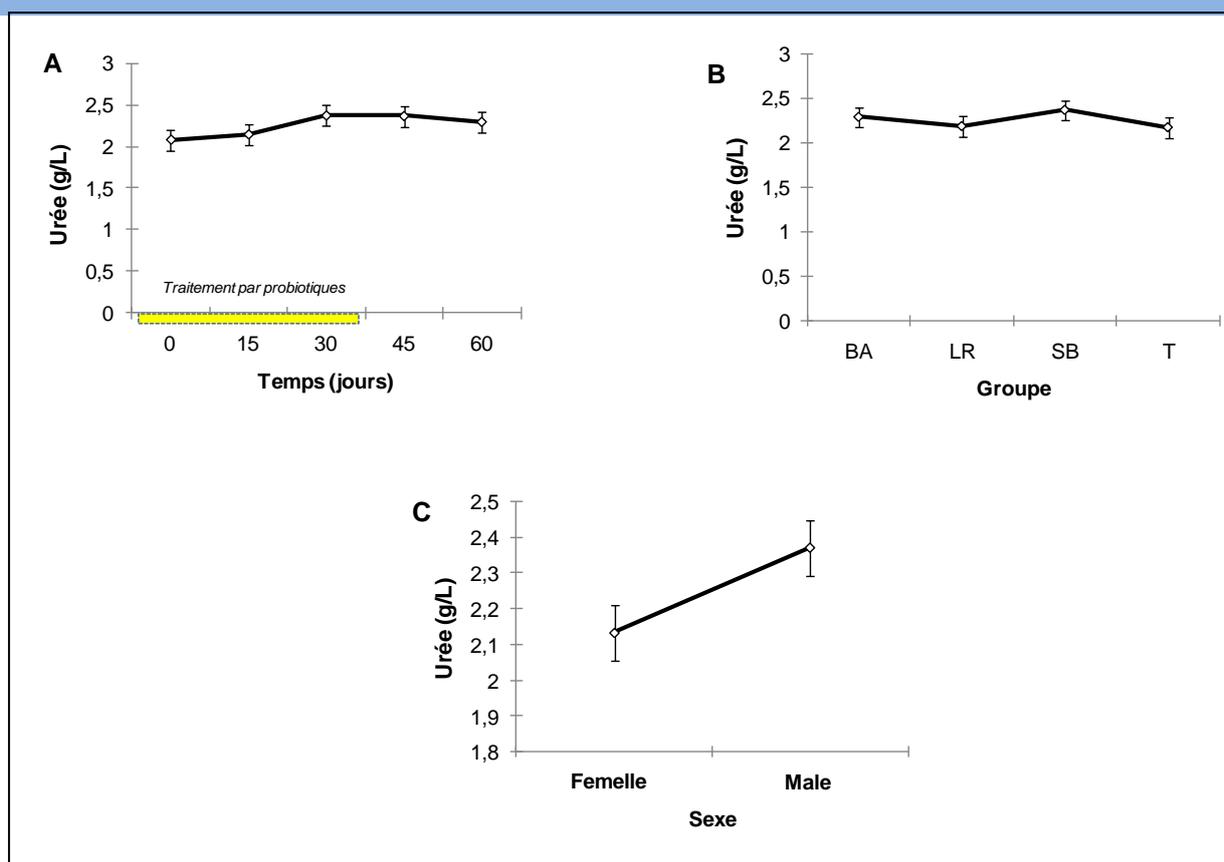


Figure 19 : Variations du taux plasmatique de l'urée (g/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ Créatinine (CREA)

La créatininémie ne montre aucune variation significative dans le temps ($P > 0,05$) (**Figure 20A**). De même, aucune différence significative n'a été décelée pour les quatre groupes ($P > 0,05$) (**Figure 20B**). Ceci est confirmé par le test de Tukey, qui a montré l'absence de différences entre les moyennes des quatre groupes ($P > 0,05$) (**Tableau 10**). Par ailleurs, une différence significative a été enregistrée entre les deux sexes ($P < 0,01$), (**Tableau 9**)(**Figure 20C**).

Aucune des interactions suivantes: Groupe x Temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps n'a été significative ($P > 0,05$)(**Tableau 9**).

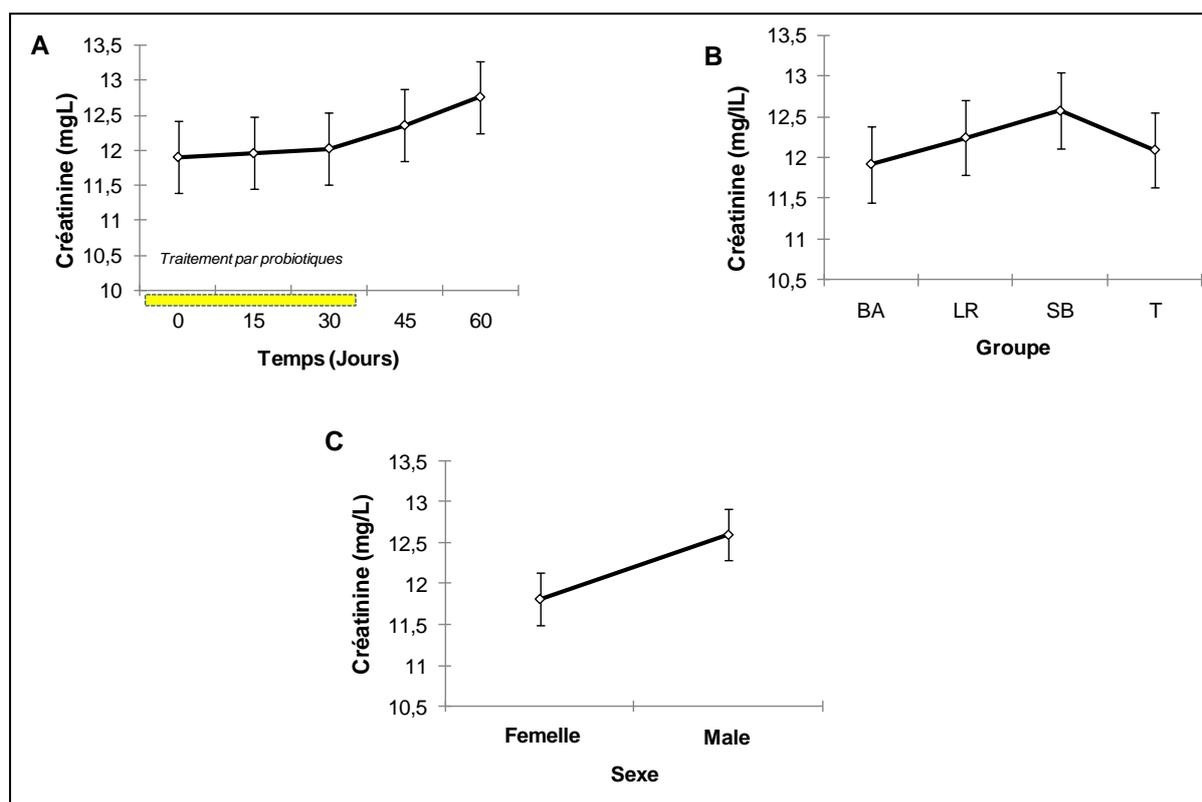


Figure 20 : Variation du taux plasmatique de la créatinine (mg/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

Les lapins supplémentés par les probiotiques ont présenté une augmentation significative de l'urémie, notamment, pour le groupe SB par rapport au groupe témoin ($P > 0,05$). Par contre, les taux de la créatinine ne semblent pas être affectés par ces souches.

Selon **Koppe et al. (2015)**, l'augmentation de l'urémie accompagnée par une hypercréatininémie est parmi les signes paracliniques d'une atteinte rénale. La légère augmentation de l'urémie causée par les probiotiques pourrait être due à l'augmentation des concentrations sériques des protéines totales, sachant que l'urée est un métabolite résultant du catabolisme des protéines au niveau du foie. En effet, une corrélation positive entre ces deux paramètres a été décrite par **Snodgrass et al. (1978)**. Cette hypothèse est renforcée par les effets sexe ($P < 0,001$) et temps ($P < 0,001$) d'administration des probiotiques, qui suivent systématiquement ceux des protéines totales. Bien que cette étude ait donné des valeurs de l'urémie plus importantes chez les lapins supplémentés par les trois probiotiques, ces taux restent toujours dans les normes usuelles rapportées par (**Özkan et al., 2012; Özkan & Pekkaya, 2018**). En revanche, certaines études ont constaté que les probiotiques pourraient diminuer le taux de l'urée, notamment chez les sujets atteints de maladies rénales chroniques, comme le cas des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale chronique, qui ont présenté

des taux d'urée de 11% de moins que le groupe témoin, après avoir reçu 16×10^9 ufc de *Lactobacillus caseishirota*, pendant 8 semaines (Alatrisme et al., 2014). De plus, une étude menée par Mahmoud et al. (2020) a montré que le traitement des lapins par 1 gd'*Aspergillus awamori*/kg d'aliments, pendant 8 semaines, peut améliorer les concentrations de ces deux paramètres, soit chez le groupe sain ou bien chez le groupe ayant reçu une mycotoxine (ochratoxine A). Une autre étude réalisée par Ayyat et al. (2018) a confirmé que les lapins ayant consommé 3g de *Saccharomyces cerevisiae*/kg d'aliments, pendant 8 semaines, ont des taux d'urémie et de créatininémie inférieurs à ceux du groupe témoin. Quant à la concentration de la créatinine, qui est le produit de dégradation de la créatine musculaire, elle dépend essentiellement de la quantité de la masse musculaire et de la capacité du rein à filtrer cette créatinine (Morizot, 2014). Ces données physiologiques expliquent pourquoi, il existe une influence du sexe sur ce paramètre ($P < 0,01$), où les mâles dont la masse musculaire est plus importante ont des valeurs supérieures à celles des femelles.

En outre, les bactéries du tube digestif ont un rôle primordial dans le métabolisme azoté, où l'urée est considérée comme le métabolite clé (Rerat et al., 1979).

Vemuri et al. (2018) ont rapporté que *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 pourrait moduler le métabolisme azoté du microbiote intestinal de l'hôte, car elle possède un effet régulateur sur la perturbation du métabolisme azoté.

I.1.1.5. Alanine aminotransférase (ALAT) et Aspartate aminotransférase (ASAT)

➤ *Alanine aminotransférase (ALAT)*

Les résultats de l'activité enzymatique de l'ALAT, indiquent une absence d'une différence significative dans le temps et entre les quatre groupes ($P > 0,05$) (Figure 21A,B). De plus, la comparaison des moyennes des paires des groupes a montré l'absence de différence significative ($P > 0,05$) (Tableau 10). Aussi, le sexe n'a aucun effet sur les valeurs de l'ALAT ($P > 0,05$), (Tableau 9) (Figure 21C).

Les interactions Groupe x temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas aussi significatives ($P > 0,05$) (Tableau 9).

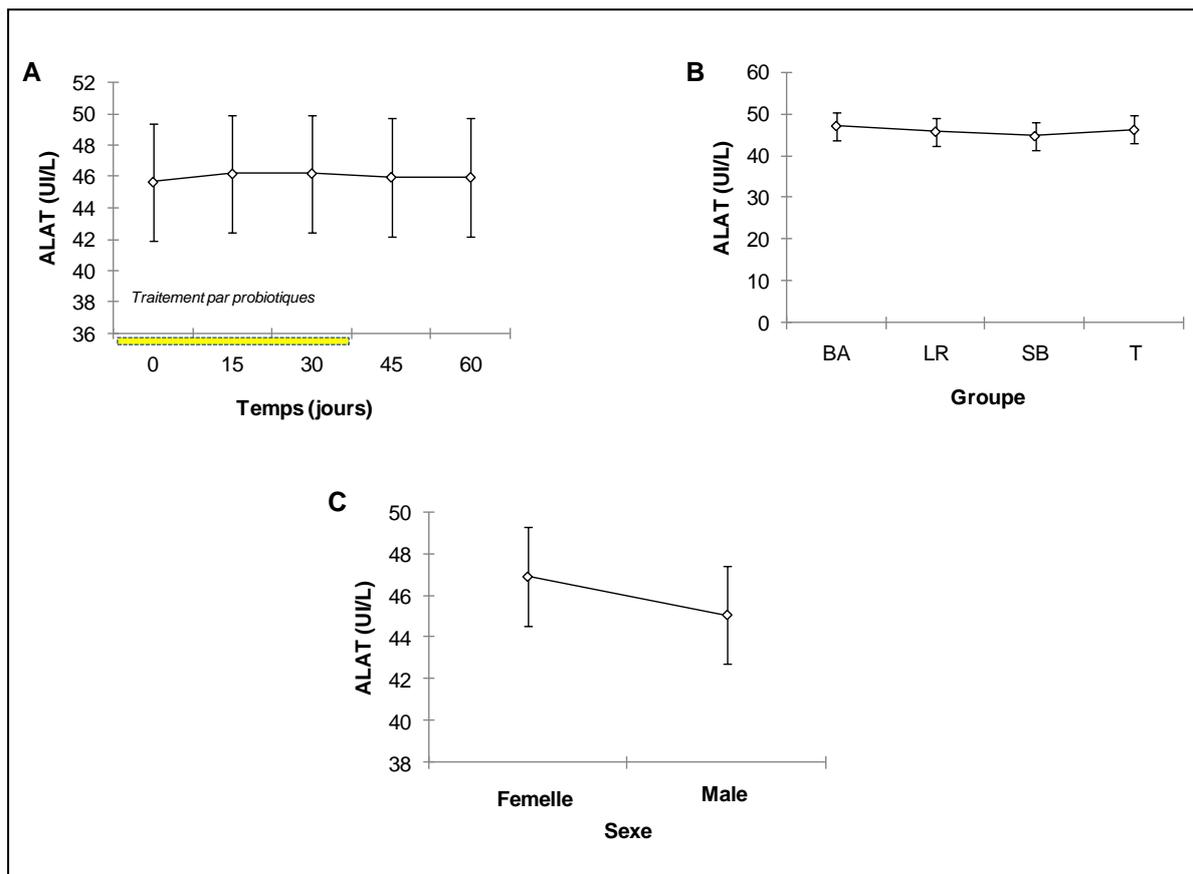


Figure 21: Variations du taux plasmatique de l'ALAT (UI/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ *Aspartate aminotransférase (ASAT)*

Le taux plasmatique de l'ASAT ne varie pas d'une façon significative dans le temps ($P > 0,05$) (**Figure 22A**). De plus, une absence de l'effet groupe a été constatée ($P > 0,05$) (**Figure 22B**). De même, la comparaison des moyennes des paires formées par les quatre groupes, a montré l'absence de différence significative ($P > 0,05$) (**Tableau 10**). Aucun effet sexe n'a été constaté ($P > 0,05$) (**Figure 22C**). En revanche, l'interaction Groupe x Sexe est significative ($P < 0,001$). Quant aux autres interactions étudiées ; Groupe x Temps ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps, elles ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 9**).

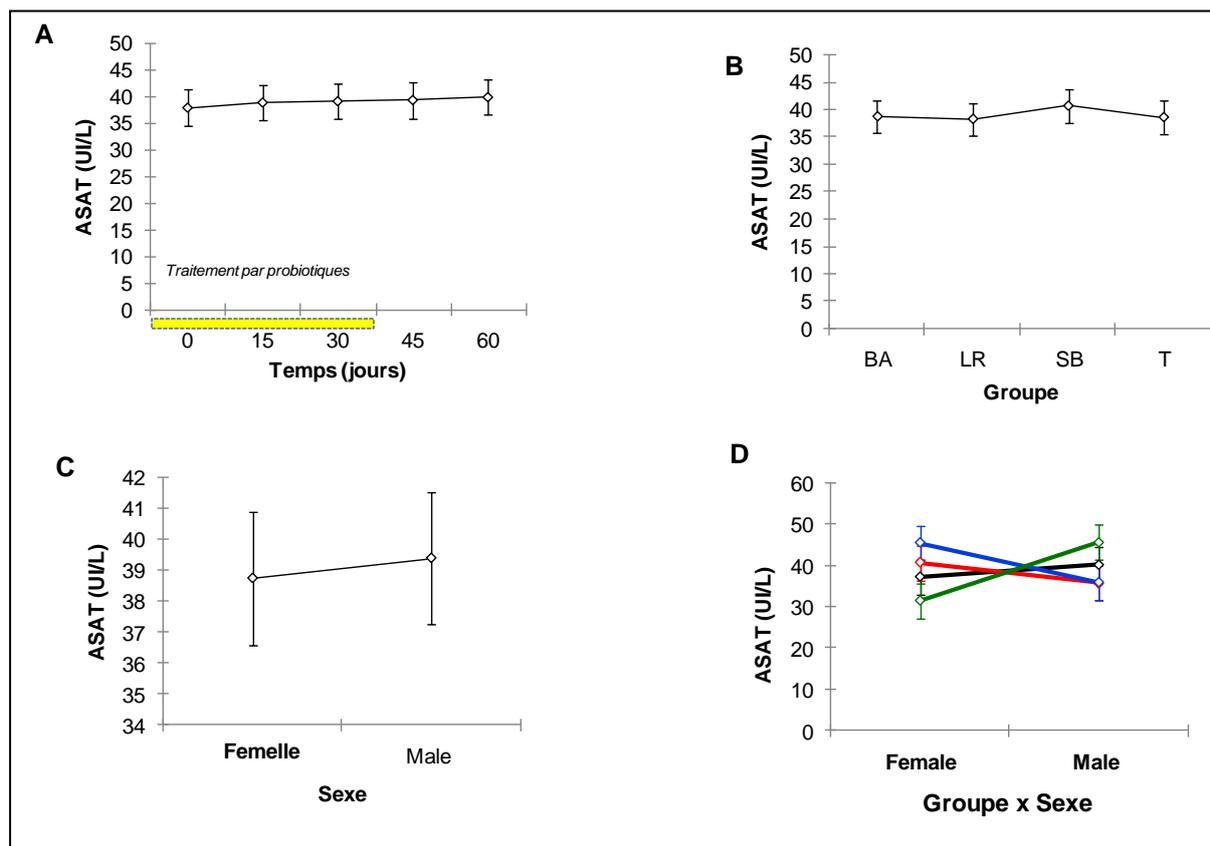


Figure 22: Variations du taux plasmatique de l'ASAT(UI/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Sexe

Les résultats de notre étude montrent que la supplémentation en probiotiques n'a aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques de l'ALAT et de l'ASAT. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Abdelhady & El-Abasy, (2015)**, qui ont rapporté que le traitement des lapins néozélandais par 0.4 g/kg d'un mélange de *Bacillus subtilis* et de *Bacillus licheniformis*, pendant 8 semaines, n'a aucun effet sur les animaux sains. Cependant, un traitement par ce mélange pourrait avoir un effet bénéfique sur la diminution des taux de l'ALAT et de l'ASAT, après une atteinte hépatique provoquée par une infection à *Pasteurella multocida*. De plus, selon l'étude de **Helal et al. (2021)**, réalisée sur des lapins néozélandais traités par 10^8 ufc/g de *Saccharomyces cerevisiae* et par 3×10^7 ufc/g de *Bacillus subtilis*, pendant 10 semaines, aucun effet significatif sur l'activité enzymatique de l'ALAT et de l'ASAT n'a été observé. Par contre, des lapins ayant reçu 0.25 g (1×10^6 ufc/g) /kg et 0.5 g (1×10^6 ufc/g) /kg de *Lactobacillus plantarium*, pendant 8 semaines ont présenté des valeurs significativement plus élevées que celles du groupe témoin (**El-Shafei et al., 2019**). Selon **Kopp-Hoolihan, (2001)**, les probiotiques peuvent diminuer le nombre de certaines bactéries pathogènes au niveau de l'intestin telle que *Salmonella*. Cette diminution d'abondance de ces

bactéries est corrélée positivement avec les taux plasmatiques des aminotransférases (ALAT et ASAT).

Les résultats significatifs de l'interaction Groupe x Sexe ($P < 0,001$), pourraient être liés à la différence de la composition du microbiote intestinal entre les deux sexes et donc, le mécanisme d'action des souches de probiotiques pourrait être différent chez les mâles et les femelles (Wang et al., 2019).

I.1.2. Paramètres ioniques

Les résultats des différents paramètres ioniques étudiés pour les quatre groupes sont présentés dans les tableaux 11 et 12.

Tableau 11 : Les paramètres ioniques des lapins sains dans l'expérimentation 1

Groupes ³	Paramètres ²	Fe(mg/L)		Ca(mg/L)		P(mg/L)		Na(mmol/L)		K(mmol/L)	
	Sexe Temps	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T	0	1,40 ^{bc}	1,35 ^c	60,50 ^c	72,43 ^{bc}	43,20	44,32	142,90	135,22	3,79 ^{ab}	3,74 ^{ab}
	15	1,48 ^{abc}	1,36 ^c	65,77 ^{bc}	76,68 ^{bc}	44,61	45,20	142,39	142,66	3,86 ^{ab}	3,85
	30	1,48 ^{abc}	1,48 ^{abc}	66,07 ^{bc}	79,46 ^{bc}	45,67	48,50	144,78	140,71	3,93 ^b	3,46 ^{ab}
	45	1,51 ^{abc}	1,71 ^{abc}	68,54 ^{bc}	80,42 ^{bc}	48,52	44,99	144,62	140,48	3,87 ^{ab}	3,91 ^{ab}
	60	1,45 ^{abc}	1,67 ^{abc}	69,47 ^{bc}	81,06 ^{bc}	49,20	45,93	144,36	141,35	3,88 ^{ab}	3,80 ^{ab}
BA	0	1,61 ^{abc}	1,20 ^c	73,36 ^{bc}	56,80 ^c	43,54	43,81	144,19	137,09	3,81 ^{ab}	3,69 ^{ab}
	15	1,60 ^{abc}	1,45 ^c	83,51 ^b	59,09 ^c	47,12	45,72	142,21	140,79	4,03 ^a	3,94 ^{ab}
	30	1,76 ^{abc}	1,59 ^{abc}	91,22 ^a	66,01 ^{bc}	48,14	49,65	144,30	141,97	4,11 ^a	3,99 ^{ab}
	45	1,81 ^{abc}	1,56 ^{abc}	90,93 ^a	67,88 ^{bc}	48,30	51,31	144,05	141,31	4,04 ^a	3,89 ^{ab}
	60	1,79 ^{abc}	1,56 ^{abc}	91,88 ^a	70,22 ^{bc}	48,04	59,94	145,23	140,53	4,09 ^a	3,92 ^{ab}
LR	0	1,58 ^{abc}	1,22 ^c	70,36 ^{bc}	63,05 ^c	43,00	44,22	144,58	135,86	3,77 ^{ab}	3,73 ^{ab}
	15	1,92 ^{abc}	1,48 ^{abc}	78,88 ^{bc}	71,53 ^{bc}	42,98	47,50	143,77	133,27	3,89 ^{ab}	3,91 ^{ab}
	30	2,17 ^a	1,62 ^{abc}	93,70 ^a	83,02 ^b	45,18	47,38	141,84	135,62	4,10 ^a	3,79 ^{ab}
	45	2,18 ^a	1,77 ^{abc}	96,88 ^a	88,00 ^b	45,36	48,56	140,44	137,56	4,07 ^a	3,82 ^{ab}
	60	2,13 ^a	1,75 ^{abc}	96,52 ^a	91,85 ^a	45,66	48,96	138,49	139,78	4,04 ^a	3,81 ^{ab}
SB	0	1,31 ^c	1,44 ^c	66,52 ^{bc}	66,74 ^{bc}	43,00	45,22	140,48	138,46	3,82 ^{ab}	3,72 ^{ab}
	15	1,46 ^{abc}	1,58	72,50 ^{bc}	72,30 ^{bc}	46,06	44,74	135,69	134,61	3,87 ^{ab}	3,92 ^{ab}
	30	1,73 ^{abc}	1,75 ^{abc}	81,60 ^{bc}	84,83 ^b	45,16	44,88	136,85	134,82	3,87 ^{ab}	3,96 ^{ab}
	45	1,75 ^{abc}	1,74 ^{abc}	82,45 ^{bc}	86,36 ^b	46,06	47,50	137,14	133,71	3,92 ^{ab}	3,88 ^{ab}
	60	1,71 ^{abc}	1,80 ^{abc}	82,22 ^{bc}	87,34 ^b	45,30	47,62	138,87	135,90	3,81 ^{ab}	3,84 ^{ab}
Effets ^{4,5}	Groupe (G)	***		***		ns		**		*	
	Sexe(S)	**		Ns		ns		**		**	
	Temps (D)	***		***		ns		ns		**	
	G x S	***		***		ns		ns		ns	
	G x D	ns		Ns		ns		ns		ns	
	SxD	ns		Ns		ns		ns		ns	
	GxSxD	ns		Ns		ns		ns		ns	

1/Significations: *: P<0,05; **: P<0,01; ***: P<0,001; ns: non significatif.

2/Fe: Fer ;Ca: Calcium ; P: Phosphore ;Na: Sodium ;K: Potassium.

3/ T: groupe témoin ;BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ;LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

4/ Les variables de chaque colonne, suivies de la même lettre en exposant (a - c) sont significativement différentes (P<0.05)

Tableau 12: Comparaison des moyennes des paramètres ioniques entre les quatre groupes (test deTukey)

Paramètres Groupes	Fe	Ca	P	Na	K
T vs BA	ns	ns	ns	ns	*
T vs LR	***	**	ns	ns	ns
T vs SB	ns	ns	ns	**	ns
BA vs LR	**	*	ns	ns	ns
BA vs SB	ns	ns	ns	**	ns
LR vs SB	ns	ns	ns	ns	ns

1/Significations :*: $P<0,05$; **: $P<0,01$; ***: $P<0,001$; ns: non significatif.

2/Fe: Fer ;Ca: Calcium ;P: Phosphore ;Na: Sodium ;K: Potassium.

3/T: groupe témoin ;BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ;LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745

I.1.2.1. Fer (Fe)

Une augmentation significative dans le temps a été enregistrée ($P<0,001$). Ainsi, les valeurs les plus élevées ont été constantes après l'arrêt du traitement entre le 45^{ème} et le 60^{ème} jour de l'expérimentation (**Figure 23A**). De plus, un effet groupe a été noté ($P<0,001$). En effet, les trois groupes supplémentés ont des taux supérieurs à ceux du groupe T. Aussi, le groupe LR a enregistré la valeur la plus élevée (**Figure 23B**). Effectivement, la comparaison entre les moyennes des quatre groupes, paire par paire a montré une différence significative entre LR vs T ($P<0,001$) et LR vs BA ($P<0,01$)(**Tableau 12**). Par ailleurs, aucune différence significative entre les deux sexes n'a été constatée ($P>0,05$), (**Tableau 11**)(**Figure 23C**).

Toutes les interactions étudiées, Groupe x temps ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives ($P>0,05$), à l'exception de l'interaction Groupe x Sexe, qui est significative ($P<0,001$)(**Tableau 11**).

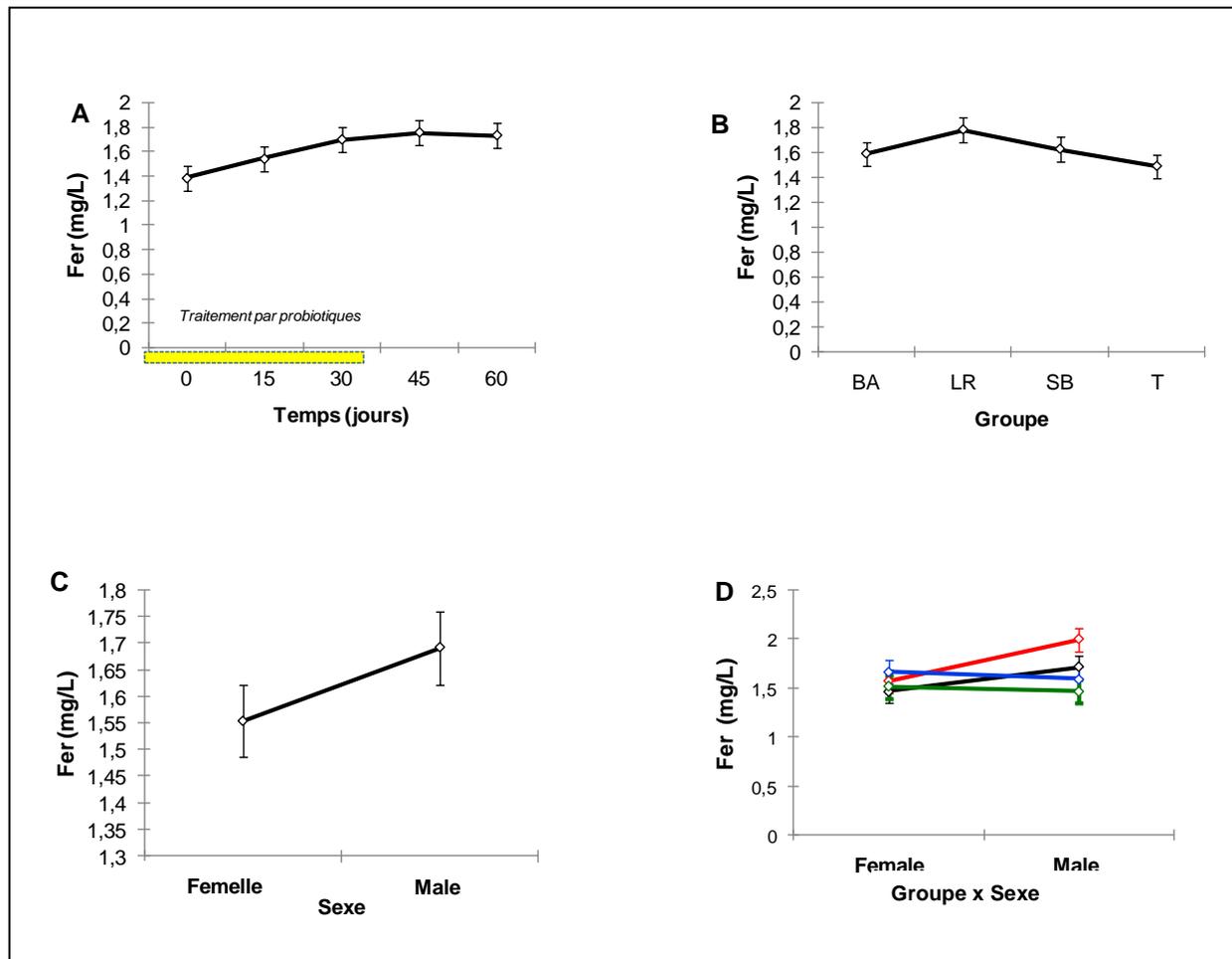


Figure 23: Variations du taux plasmatique du fer (mg/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Sexe

Dans notre étude, la supplémentation des lapins par les probiotiques a montré une nette modification positive de la sidérémie, notamment pour le lot qui a reçu *Lactobacillus rhamnosus* GG ($P < 0,001$). De même, cette amélioration a été maintenue même après l'arrêt de l'administration de ces souches.

A notre connaissance, les études portant sur l'influence des probiotiques sur le taux du fer sanguin chez le lapin sont rares, comparées aux études chez l'homme. D'après **Dore et al. (2017)**, le microbiote intestinal semble avoir un rôle primordial dans la régulation de l'absorption des minéraux, il est considéré comme un nouveau régulateur physiopathologique de l'absorption intestinale du fer. De plus, les bactéries formatrices de l'acide lactique, y compris les lactobacilles, augmenteraient la biodisponibilité du fer alimentaire par plusieurs mécanismes telle que la réduction du pH intestinal (**Vonderheid et al., 2019**). D'après **Hoppe et al. (2015)**, une prise de 10^9 ufc/mL ou de 10^{10} ufc/mL de *Lactobacillus plantarum* 299 v, par des sujets volontaires pendant 4 jours, peut augmenter l'absorption du fer d'environ 50%. En

outre, **Sazawal et al. (2010)** ont rapporté que la consommation de 1.9×10^7 ufc/jour de *Bifidobacterium lactis* HN019, pendant 1 an, pourrait prévenir d'une carence en fer, qui constitue la cause majeure des anémies carencielles, chez les enfants âgés entre 1 et 4 ans. De ce fait, les probiotiques pourraient être un outil clinique permettant d'optimiser la biodisponibilité du fer alimentaire et d'améliorer le statut ferrique sans altérer la composition du microbiote intestinal, provoquée par l'administration d'un médicament notamment, la supplémentation en fer (**Vonderheid et al., 2019**).

En outre, l'augmentation des taux enregistrés ne révèle pas un excès de cet ion chez les lapins, car les concentrations plasmatiques sont conformes aux normes de références rapportées par (**Huebers et al., 1982; Coulibaly et al., 2007**)

De plus, l'amélioration des taux plasmatiques du fer a été maintenue même après l'arrêt du traitement entre le 30^{ème} et le 60^{ème} jour de l'expérimentation surtout pour le groupe LR.

Simonová et al. (2008) ont rapporté que *Lactobacillus rhamnosus* GG peut coloniser l'intestin des lapins durant une longue période après l'arrêt de l'administration suite à sa capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale.

La différence significative ($P < 0,001$) de l'interaction Groupe x Sexe, pourrait avoir un lien avec le dimorphisme sexuel de la composition du microbiote intestinal et donc les souches de probiotiques n'agissent pas de la même manière chez les deux sexes (**Christoforidou et al., 2019**).

I.1.2.2. Calcium (Ca) et Phosphore (P)

➤ *Calcium (Ca)*

L'étude a montré que la calcémie augmente d'une manière significative dans le temps (**Figure 24A**). Ainsi, les taux de cet ion ont continué à augmenter après le 30^{ème} jour et cela même après l'arrêt du traitement au 60^{ème} jour ($P < 0,001$). De plus, les trois groupes traités ont montré des valeurs élevées, par rapport au groupe témoin ($P < 0,001$). Le groupe supplémenté par *Lactobacillus rhamnosus* GG a les taux les plus élevés (**Figure 24B**). Effectivement, la comparaison entre les groupes par le test de Tukey, a indiqué des différences significatives entre les deux paires LR vs T ($P < 0,01$) et LR vs BA ($P < 0,05$) (**Tableau 12**). Il a également été noté qu'il n'existe pas d'effet sexe ($P > 0,05$) (**Figure 24C**) et pas d'interaction entre les trois facteurs étudiés ($P > 0,05$), Sauf pour l'interaction Groupe x Sexe ($P < 0,001$) (**Tableau 11**).

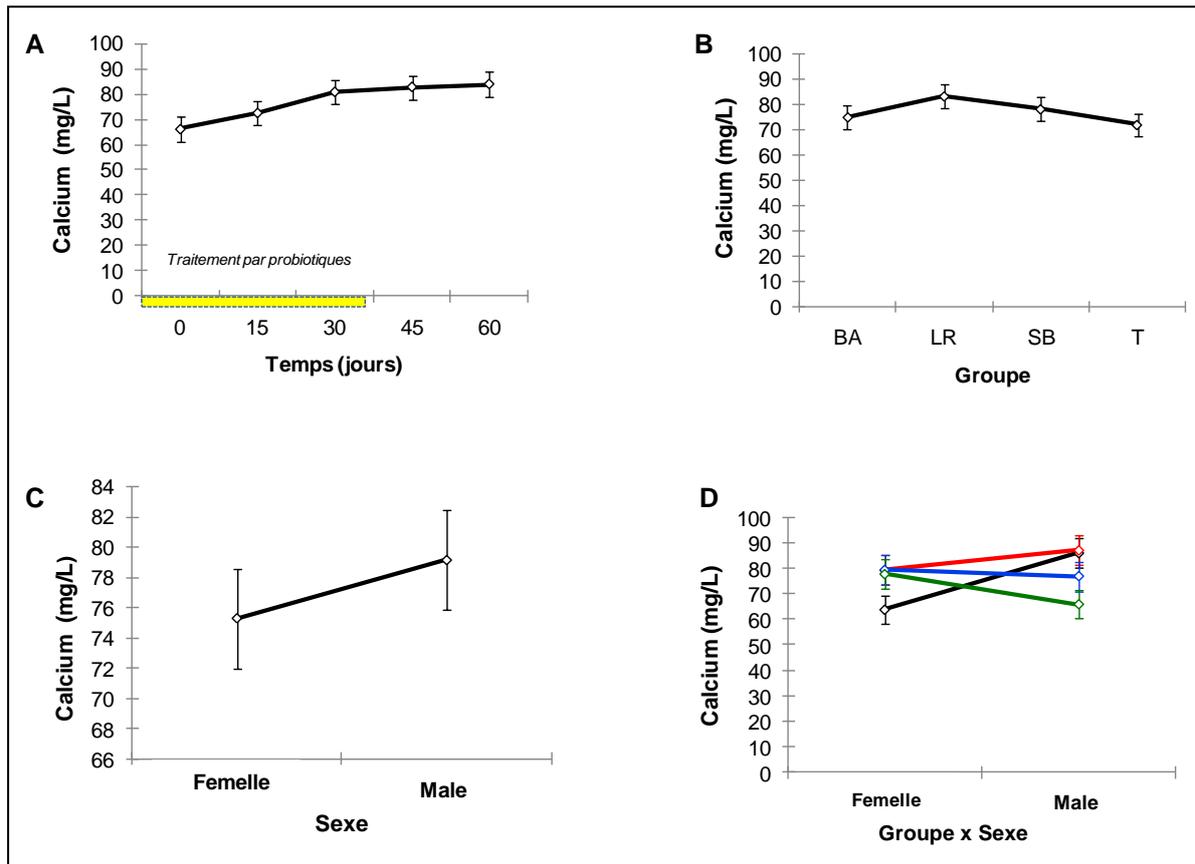


Figure 24: Variations du taux plasmatique du calcium (mg/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Sexe

➤ **Phosphore (P)**

Aucune différence dans le temps n'a été observée ($P > 0,05$) (**Figure 25A**). De même, il n'existe pas de différence significative entre les groupes ($P > 0,05$) (**Figure 25B**). Ceci a été confirmé par le test de Tukey, qui n'a montré aucune différence significative entre les paires formées par les quatre groupes ($P > 0,05$) (**Tableau 12**). Aussi, il n'existe aucune différence significative entre les deux sexes des lapins (**Figure 25C**) et pour les interactions, Groupe x Temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ($P > 0,05$) (**Tableau 11**).

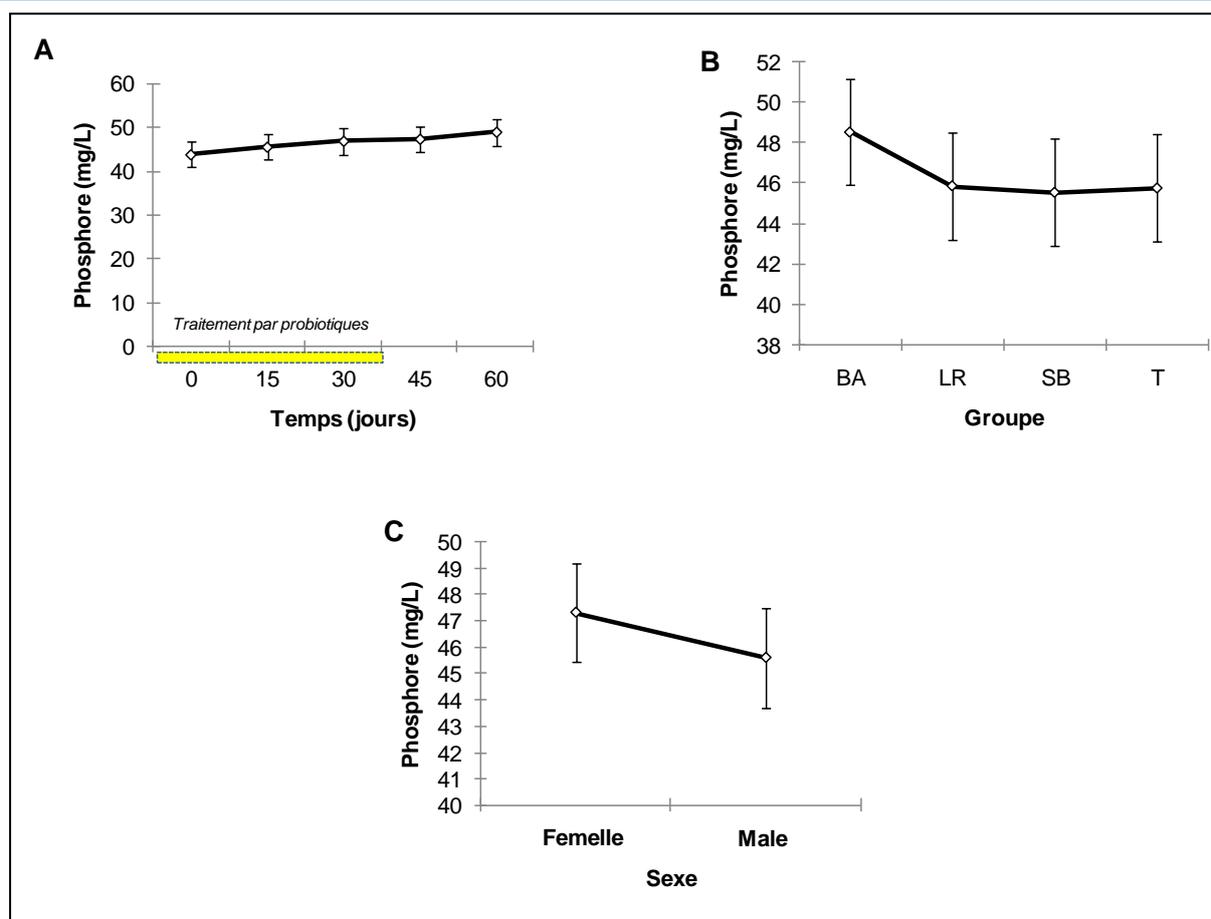


Figure 25: Variations du taux plasmatique du phosphore (mg/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

Les résultats montrent une nette modification bénéfique du statut calcique des lapins traités par les probiotiques, où le groupe ayant consommé *Lactobacillus rhamnosus*GG a présenté les taux les plus élevés, par rapport au témoin et aux autres groupes traités. De même, cette modification a été observée jusqu'à la fin de l'expérimentation à j₆₀ (30 jours après l'arrêt du traitement). En revanche, les probiotiques n'ont pas affecté les taux de phosphore plasmatique.

Ainsi, les données sur l'influence de la supplémentation des lapins par les probiotiques sur le statut minéral, en particulier sur le métabolisme phosphocalcique, sont rares par rapport aux autres paramètres sanguins. Dans notre expérimentation, une nette amélioration des taux plasmatiques de la calcémie a été révélée. En revanche, cette augmentation ne dépasse pas les valeurs de références rapportées par (Coulibaly et al., 2007; Özkan et al., 2012; Özkan & Pekkaya, 2018). Nos résultats sont conformes à ceux d'une étude menée sur des lapins néozélandais ayant reçu 1.0×10^9 ufc/mL d'*Enterococcus faecium* CCM7420, pendant 21 jours. Cette supplémentation a montré une augmentation significative de la calcémie par

rapport au groupe nontraité et cette augmentation dure même après l'arrêt du traitement **Simonová et al., 2013**). De plus, cette étude a confirmé que la supplémentation par cette souche de probiotique pourrait réduire le pH sanguin par l'augmentation de la production de H^+ (accumulation de lactate dans l'organisme). Ce dernier, stimule d'abord la dissolution physico-chimique des minéraux en augmentant l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes, la résorption osseuse et la réabsorption du Ca dans les tubules rénaux pour la neutralisation du pH sanguin. Bien que le lactate dans le sang n'ait pas été mesuré, ces faits appuient nos conclusions sur l'augmentation des concentrations du calcium sérique lors de l'utilisation d'additifs (**Bushinsky & Frick, 2000**). En outre, l'amélioration des taux de calcémie par des lactobacilles et des bifidobactéries a été constatée chez des sujets diabétiques traités pendant 8 semaines, par un mélange de souches de probiotiques qui contient, $1,5 \times 10^9$ ufc de *Lactobacillus rhamnosus*, 2×10^9 ufc de *Lactobacillus acidophilus*, 7×10^9 ufc de *Lactobacillus casei*, 2×10^8 ufc de *Lactobacillus bulgaricus*, 2×10^{10} ufc de *Bifidobacterium breve*, de 7×10^9 ufc de *Bifidobacterium longum* et de $1,5 \times 10^9$ ufc de *Streptococcus thermophilus*. Ces volontaires ont présenté des taux de calcium plus élevés que ceux du groupe témoin. Une autre étude chez le rat, portant sur l'influence d'un yaourt de soja riche en *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ou en *Bifidobacterium longum* Bb-4,6 ; consommé pendant 45 jours avec une dose de 50 g/100g d'aliment de base, sur la biodisponibilité du Ca, P et Zn et la minéralisation osseuse, a montré que la teneur sérique du rat, en Ca et en P, était d'environ deux fois supérieure à celle du groupe témoin (**Abd El-Gawad et al., 2014**).

L'effet bénéfique de la supplémentation par les probiotiques a ainsi été confirmé par une étude menée sur des poulets de chair, traités par 4 différentes souches de *Lactobacillus reuteri*, *L. reuteri* pLEM4158, *L. reuteri* pLEM4159, *L. reuteri* pLEM4156, et *L. reuteri* pLEM4157 avec une dose de $2,5 \times 10^8$ ufc/mL, pendant 21 jours et dont les résultats indiquent une nette amélioration des taux de calcium et de phosphore par rapport au lot témoin (**Wang et al., 2019**). De plus, l'étude de la minéralisation des os et le taux de parathormone chez des poussins ayant consommé 1×10^8 ufc/kg de *Saccharomyces boulardii*, pendant 24 jours, a montré que ces derniers ont présenté une minéralisation des os et une réduction significative de la parathormone, responsable de la régulation du métabolisme phosphocalcique (**Nari & Ghasemi, 2020**).

Selon **Redrobe, (2002)**, les lapins métabolisent le calcium très différemment des autres animaux. Les taux de calcium dans le sang fluctuent considérablement, en fonction du niveau de calcium dans leur alimentation et dans l'absorption intestinale. De plus, **Quach & Britton,**

(2017) ont rapporté que les bactéries lactiques se trouvant au niveau de l'intestin telles que les *Lactobacillus* et *Lactococcus* ont un rôle primordial dans le métabolisme du calcium.

Aussi, **Andrieux & Sacquet (1983)** ont montré que les bactéries de la flore intestinale participent dans l'absorption intestinale du phosphore.

Concernant l'influence du sexe sur le calcium chez le lapin, nos résultats sont en accord avec ceux de **Özkan & Pekkaya, (2018)**, qui ont rapporté que le sexe n'a aucun effet sur ce paramètre. Assurément, une autre étude réalisée par **Elamin, (2013)**, a également montré que ce facteur n'a aucun effet sur le calcium chez cette espèce. Par contre, une étude réalisée sur des souris, a révélé une différence significative entre le taux plasmatique du calcium pour les deux sexes, où les femelles ont présenté les taux les plus élevés (**Tordoff et al., 2007**).

Le résultat significatif de l'interaction Groupe x Sexe ($P < 0,001$), pourrait être expliqué par la capacité des souches de probiotiques à métaboliser le calcium dans l'intestin, différemment chez les deux sexes (**Guo et al., 2020**).

I.1.2.3. Sodium (Na) et Potassium (K)

➤ *Sodium (Na)*

Aucune différence significative dans le temps n'a été constatée pour la natrémie ($P > 0,05$) (**Figure 26A**). Cependant, un effet groupe a été observé ($P < 0,01$). Le groupe SB a montré les taux les plus faibles et le groupe BA a des taux proches du groupe T (**Figure 26B**). Ces résultats sont confirmés par le test de Tukey, qui montre des différences significatives entre les moyennes de SB vs T et SB vs BA ($P < 0,01$) (**Tableau 12**). De même, une différence significative entre les valeurs des mâles et des femelles a été notée ($P < 0,01$) (**Tableau 11**) (**Figure 26C**).

Aucune interaction entre les trois facteurs étudiés temps, sexe et groupe n'a été enregistrée ($P > 0,05$) (**Tableau 11**).

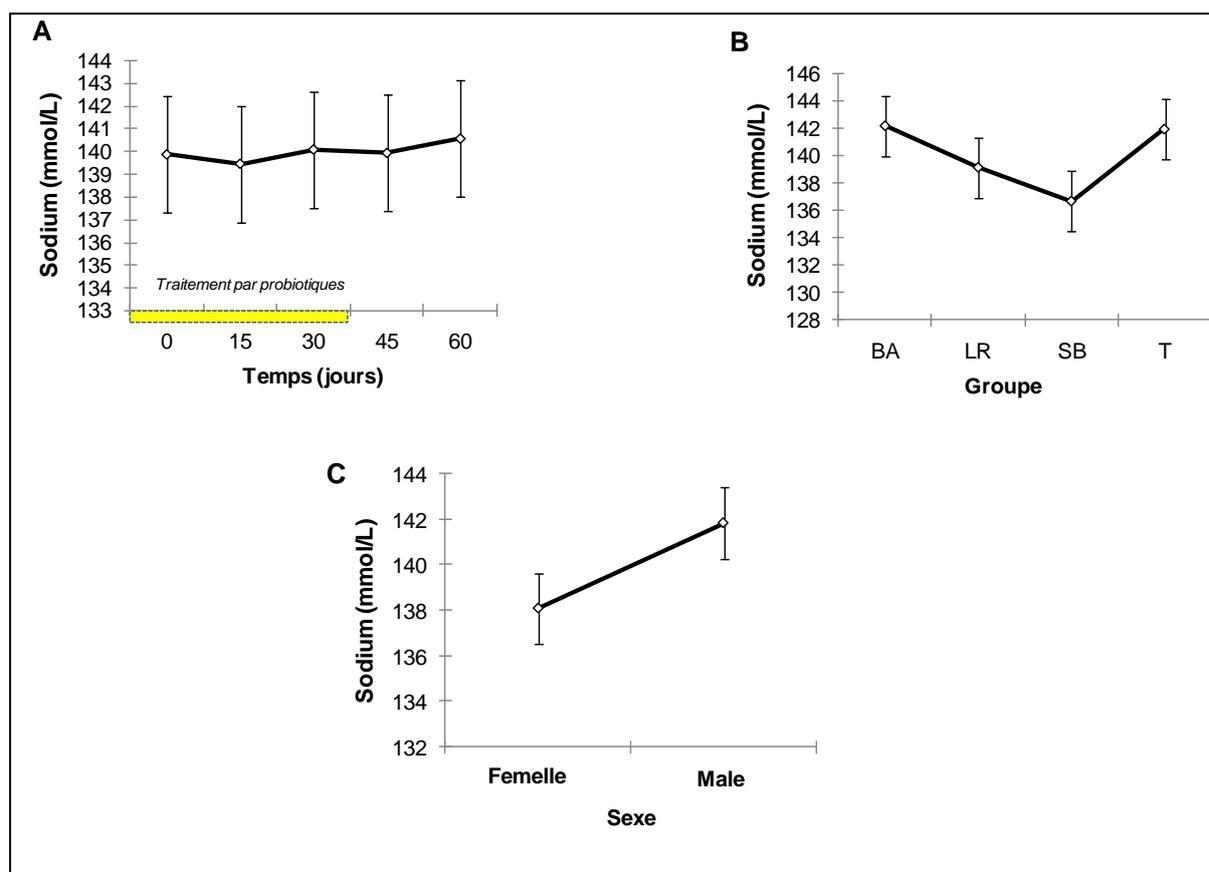


Figure 26: Variations du taux plasmatique du sodium (mmol/L) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ Potassium (K)

Une augmentation significative dans le temps a été enregistrée pour la kaliémie à partir du 15^{ème} jour jusqu'au 45^{ème} jour, puis une légère diminution est notée au 60^{ème} jour ($P < 0,01$) (**Figure 27A**). De plus, un effet groupe a été observé ($P < 0,05$). Le groupe BA présente les valeurs les plus élevées par rapport aux autres lots (**Tableau 11**) (**Figure 27B**). De même, seule la différence entre les deux groupes BA vs T est significative ($P < 0,05$), suite à l'analyse par le test de Tukey. Par contre, les différences entre les autres paires ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 12**). D'autre part, les mâles ont présenté des concentrations élevées par rapport aux femelles ($P < 0,01$), (**Tableau 11**) (**Figure 27C**).

Les interactions des trois facteurs étudiés : Groupe x Temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Temps x Sexe ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 11**).

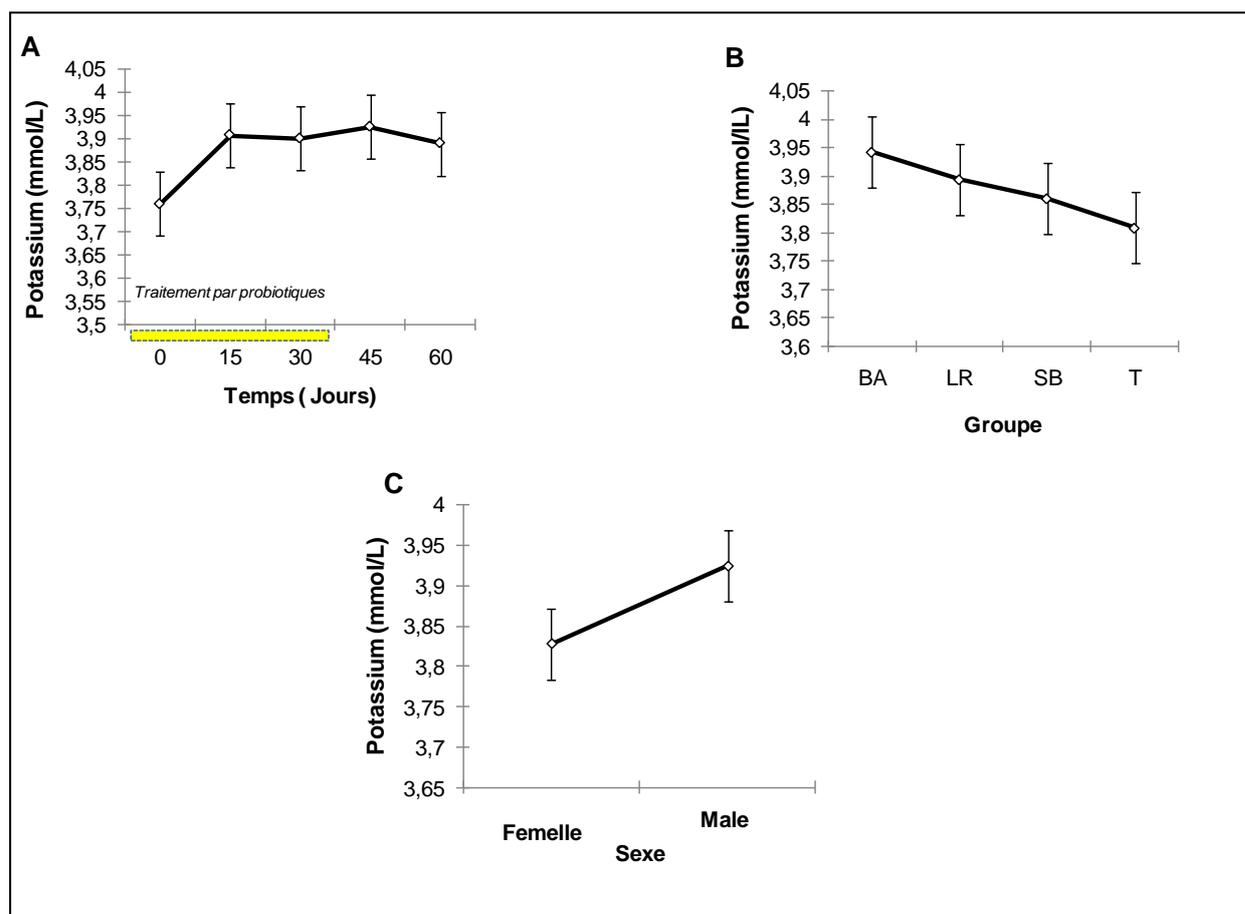


Figure 27: Variations du taux plasmatique du potassium (mmol/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe

Dans la présente étude, les lapins ayant reçu les probiotiques ont montré une augmentation bénéfique des valeurs des deux minéraux plasmatiques dont le sodium et le potassium. Aussi, le groupe SB a gardé les niveaux les plus faibles de la natrémie durant toute l'expérimentation ($P < 0,05$). Par ailleurs, la kaliémie a augmenté significativement dans le groupe BA ($P < 0,05$).

Les résultats de notre étude sont en accord avec ceux de **Lollo et al. (2015)**, qui ont étudié les effets bénéfiques d'un fromage riche en probiotiques (probiotique Minas Frescal « PMFC »), sur les paramètres d'hypertension, chez des rats hypertendus. Ils ont ainsi constaté qu'il y a une diminution significative du taux sérique du sodium et une augmentation significative du potassium. L'amélioration de l'absorption de ces ions au niveau caecal pourrait être le résultat d'une augmentation de la fermentation lors du traitement par les probiotiques, ce qui favorise la fermentation des hydrates de carbone et la production d'acides gras à chaîne courte, particulièrement l'acétate, le propionate et le butyrate (**Cummings et al., 1987**). En revanche,

nos résultats sont en désaccord avec ceux de **Shrivastava & Jha, (2010)**, qui ont rapporté que l'addition, de 3×10^{10} ufc/kg d'aliment de *Lactobacillus sporogenes* et de $1,25 \times 10^{10}$ /kg d'aliment de *Saccharomyces cerevisiae* SC-47, pendant 7 semaines, à l'alimentation des lapins, n'affecte pas les taux plasmatiques de la natrémie et de la kaliémie. **Khabirov et al. (2021)** ont rapporté que les concentrations plasmatiques de ces deux ions ont augmenté significativement chez les poulets de chair suite à une supplémentation par un mélange de 1×10^7 ufc/mL de lactobacilles (*Lactobacillus brevis* B-3, *L. plantarum* 8RAZ, *L. acidophilus* 457, *Enterococcus faecium* UDS86), pendant 42 jours. Cette différence entre ces résultats et ceux de notre étude pourrait être liée à l'espèce étudiée ou bien aux souches de probiotiques utilisées.

D'après **Palmu et al. (2020)**, l'étude métagénomique du microbiote intestinal de 6953 volontaires, a montré une corrélation négative entre le taux du sodium et l'abondance des lactobacilles. D'autre part, les résultats d'une étude menée par **Wang et al. (2020)**, suggèrent que la consommation du sodium et du potassium est associée aux taxons et aux métabolites impliqués dans la santé cardio-métabolique et qui fournissent des informations sur les rôles potentiels du microbiote intestinal et des métabolites de l'hôte, dans la pathogenèse des maladies associées au sodium et au potassium. Ils évoquent ainsi l'importance de trouver des alternatives alimentaires, comme l'introduction de quelques souches de probiotiques ayant un effet sur la régulation des taux de ces deux paramètres.

L'influence du sexe a été constatée dans notre étude pour ces deux paramètres ioniques ($P < 0,01$), ce qui est en désaccord avec **Elamin, (2013)**, qui a rapporté que le sexe n'affecte pas le taux plasmatique du potassium chez le lapin. Aussi, **Pechère-Bertschi & Amati, (2000)** ont rapporté que le sexe n'affecte pas la sensibilité au sodium chez des volontaires lorsqu'ils ont reçu différentes diètes sodées pendant une semaine.

I.1.4. Paramètres hématologiques

Les résultats des paramètres hématologiques sont présentés dans le tableau 13 et les résultats du test de tukey sont représentés dans le tableau 14.

Tableau 13: Les paramètres hématologiques des lapins sains dans l'expérimentation 1

Groupes ³	Paramètres ²	GR (10 ⁶ /μL)		Hb (g/dL)		Ht (%)		GB (10 ³ /μL)		LYMPHO ≠ (10 ³ /μL)		MONO≠ (10 ³ /μL)		NEUT≠ (10 ³ /μL)		EO≠ (10 ³ /μL)		BASO≠ (10 ³ /μL) ⁵	
	Sexe Temps	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
T	0	4,51 ^c	4,91 ^{bc}	10,56 ^{bc}	10,67 ^{bc}	33,06	31,94	6,12 ^d	7,10 ^{bc}	5,16	4,98	0,30	0,27	1,43 ^{bc}	1,31 ^c	0,09	0,08	0,01	0,00
	15	4,88 ^{bc}	4,61 ^{bc}	10,59 ^{bc}	10,64 ^{bc}	32,98	32,62	5,90 ^d	7,79 ^{ab}	5,05	5,03	0,37	0,35	1,50 ^{bc}	1,26 ^c	0,04	0,06	0,00	0,00
	30	4,79 ^{bc}	4,47 ^c	10,57 ^{bc}	10,62 ^{bc}	33,16	32,02	6,07 ^d	7,26 ^b	5,06	4,80	0,43	0,29	1,54 ^{bc}	1,39 ^c	0,04	0,05	0,00	0,00
	45	4,75 ^{bc}	4,88 ^{bc}	10,55 ^{bc}	10,85 ^{bc}	33,10	32,16	6,11 ^d	7,47 ^{ab}	4,84	4,63	0,32	0,35	1,52 ^{bc}	1,91 ^{bc}	0,05	0,05	0,00	0,00
	60	4,59 ^{bc}	4,86 ^{bc}	10,67 ^{bc}	10,84 ^{bc}	33,42	32,06	6,07 ^d	7,41 ^{ab}	4,73	4,77	0,44	0,34	1,64 ^{bc}	1,91 ^{bc}	0,02	0,04	0,00	0,00
BA	0	4,26 ^c	5,11 ^b	10,69 ^{bc}	10,53 ^{bc}	33,68	31,26	6,27 ^d	7,27 ^b	5,24	4,77	0,28	0,24	1,39 ^c	1,35 ^c	0,04	0,12	0,00	0,01
	15	4,66 ^{bc}	4,51 ^c	10,80 ^{bc}	10,50 ^c	34,04	31,40	6,50 ^d	7,65 ^{ab}	5,49	4,62	0,32	0,47	1,58 ^{bc}	1,52 ^{bc}	0,01	0,10	0,00	0,00
	30	4,87 ^{bc}	4,69 ^{bc}	11,05 ^{ab}	10,54 ^{bc}	34,44	32,28	7,31 ^b	7,39 ^{bc}	5,02	4,78	0,39	0,40	2,94 ^b	1,91 ^{bc}	0,01	0,08	0,00	0,00
	45	4,85 ^{bc}	5,37 ^{bc}	10,72 ^{bc}	10,90 ^{ab}	34,64	32,18	7,25 ^b	7,23 ^b	5,05	4,78	0,43	0,39	2,26 ^b	1,91 ^{bc}	0,01	0,06	0,00	0,00
	60	4,85 ^{bc}	5,37 ^{bc}	10,93 ^{ab}	11,06 ^{ab}	34,66	32,22	6,90 ^c	7,38 ^{ab}	5,65	3,84	0,38	0,39	2,33 ^b	1,81 ^{bc}	0,01	0,06	0,00	0,00
LR	0	5,04 ^{bc}	4,41 ^c	10,12 ^c	10,92 ^{bc}	32,72	32,18	7,07 ^{bc}	7,47 ^{ab}	4,28	5,88	0,29	0,28	1,57 ^{bc}	1,32 ^c	0,06	0,11	0,00	0,00
	15	4,36 ^c	4,96 ^{bc}	10,14 ^c	10,93 ^{ab}	32,76	32,80	7,90 ^{ab}	8,17 ^{ab}	5,05	6,69	0,43	0,47	1,95 ^{bc}	1,43 ^{bc}	0,03	0,03	0,00	0,00
	30	4,73 ^{bc}	6,54 ^a	11,95 ^a	11,96 ^a	33,58	33,32	8,42 ^{ab}	10,07 ^a	6,04	6,07	0,50	0,46	3,22 ^a	2,54 ^b	0,03	0,3	0,00	0,00
	45	6,01 ^b	6,35 ^b	12,12 ^a	12,29 ^a	34,02	34,10	8,63 ^{ab}	9,73 ^a	5,46	5,76	0,45	0,87	3,48 ^a	3,14 ^a	0,00	0,02	0,00	0,00
	60	7,01 ^a	7,00 ^a	12,16 ^a	12,24 ^a	34,54	34,42	8,61 ^{ab}	10,22 ^a	5,07	5,83	0,42	0,40	3,38 ^a	3,41 ^a	0,01	0,02	0,00	0,00
SB	0	4,71 ^{bc}	4,71 ^{bc}	10,97 ^{ab}	10,63 ^{bc}	32,96	32,58	4,49 ^d	7,09 ^{bc}	5,02	4,97	0,29	0,25	1,37 ^c	1,33 ^c	0,09	0,09	0,00	0,00
	15	4,85 ^{bc}	4,76 ^{bc}	10,90 ^{ab}	10,76 ^{bc}	33,70	32,72	6,51 ^d	7,38 ^{ab}	4,28	6,03	0,30	0,38	1,56 ^{bc}	1,39 ^c	0,03	0,03	0,00	0,00
	30	5,02 ^b	5,22 ^b	10,95 ^{ab}	10,91 ^{ab}	34,54	32,94	7,53 ^{ab}	8,13 ^{ab}	4,64	6,21	0,38	0,38	2,01 ^b	2,08 ^b	0,03	0,02	0,00	0,00
	45	4,47 ^c	5,62 ^b	11,87 ^a	11,22 ^{ab}	33,58	33,58	7,62 ^{ab}	8,10 ^{ab}	4,62	6,13	0,38	0,36	2,13 ^b	2,61 ^b	0,02	0,03	0,00	0,00
	60	5,47 ^b	5,46 ^b	11,83 ^a	11,47 ^{ab}	34,36	33,82	7,36 ^{ab}	7,88 ^{ab}	4,42	6,34	0,36	0,36	2,01 ^b	2,14 ^b	0,03	0,03	0,00	0,00
Effets ^{1,4}	Groupe (G)	***		***		ns		***		ns		ns		***		ns		ns	
	Sexe(S)	*		Ns		**		***		ns		ns		**		ns		ns	
	Temps (D)	***		**		ns		***		ns		ns		***		**		ns	
	G x S	ns		**		ns		ns		**		ns		**		ns		ns	
	G x D	**		***		ns		*		ns		ns		***		ns		ns	
	SxD	ns		Ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns	
	GxSxD	**		Ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns	

1/Significations : *: P<0,05; **: P<0,01; ***: P<0,001; ns: non significatif

2/ GR: nombre de globules rouges ;GB: nombre de globules blanc ;Hb: Hémoglobine ;Ht: Hématocrite ;NEUT#: nombre absolu de neutrophiles ;LYMPH#: nombre absolu de lymphocytes ;MONO#: nombre absolu de monocytes ;EO#: nombre absolu des éosinophiles ;BASO#: nombre absolu de basophiles.

3/T: groupe témoin ;BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ; LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

4/ Les variables de chaque colonne, suivies de la même lettre en exposant (a - c) sont significativement différentes ($P < 0,05$)

Tableau 14: Comparaison des moyennes des paramètres hématologiques entre les quatre groupes (test de Tukey)

Paramètres ² Groupes ³	GR (10 ⁶ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	GB (10 ³ /μL)	LYMPHO # (10 ³ /μL)	MONO# (10 ³ /μL)	NEUT# (10 ³ /μL)	EO# (10 ³ /μL)	BASO# (10 ³ /μL)
T vs BA	ns	ns	Ns	ns	ns	ns	***	ns	ns
T vs LR	***	***	Ns	***	ns	ns	***	ns	ns
T vs SB	**	***	Ns	*	ns	ns	**	ns	ns
BA vs LR	***	***	Ns	***	ns	ns	***	ns	ns
BA vs SB	ns	**	Ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
LR vs SB	***	ns	Ns	***	ns	ns	***	ns	ns

1/Significations: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ GR: nombre de globules rouges ;GB: nombre de globules blanc ;Hb: Hémoglobine ;Ht: Hématocrite ;NEUT#: nombre absolu de neutrophiles ;LYMPH#: nombre absolu de lymphocytes ;MONO#: nombre absolu de monocytes ;EO#: nombre absolu des éosinophiles ;BASO#: nombre absolu de basophiles.

3/T: groupe témoin ; BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ;LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

I.1.4.1. Globules rouges

Une augmentation significative du nombre de globules rouges (GR) dans le temps a été enregistrée à partir du 30^{ème} jour et dure même après l'arrêt du traitement ($P < 0.001$) (**Figure 28A**). De plus, les trois groupes traités par les probiotiques ont montré des valeurs supérieures à celles du groupe témoin (T). Le groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG a la valeur la plus élevée parmi les quatre groupes ($P < 0.001$) et le groupe SB a montré une valeur plus élevée que celle du groupe T ($P < 0,01$), (**Tableau 14**) (**Figure 28B**). Effectivement, la comparaison entre les groupes, avec le test de tukey, a indiqué une différence significative entre LR vs T ; LR vs AB et LR vs SB ($P < 0,001$). De plus, une différence significative entre les deux sexes a été notée pour les femelles dont les valeurs sont plus importantes que celles des mâles ($P < 0,05$), (**Tableau 13**) (**Figure 28C**).

L'étude des interactions des trois facteurs, a indiqué que seules les deux interactions Groupe x Temps et Groupe x Sexe x Temps sont significatives ($P < 0,01$) (**Tableau 13**).

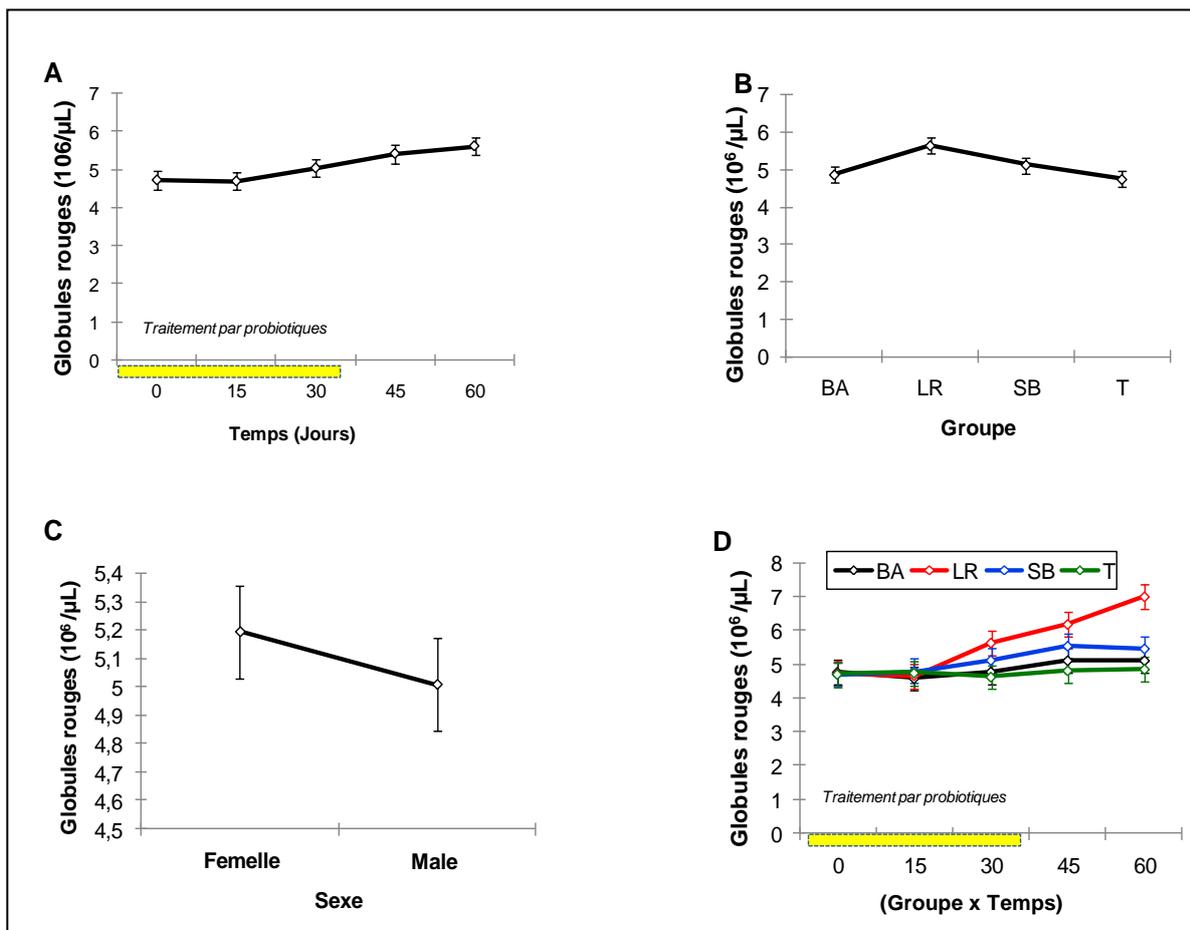


Figure 28: Variations du nombre de globules rouges (10⁶/μL)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

I.1.4.2. Hémoglobine

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative de l'hémoglobine dans le temps à partir du 15^{ème} jour de l'expérimentation, les valeurs demeurent en augmentation jusqu'au 60^{ème} jour ($P < 0,01$), (**Tableau 13**) (**Figure 29A**). Un effet significatif dans le groupe a été constaté, dont les valeurs les plus élevées ont été obtenues dans le groupe LR ($P < 0,001$). Tandis que, le groupe SB montre une valeur supérieure à celle des groupes T et BA (**Tableau 13**) (**Figure 29B**). De plus, le test de Tukey, confirme la différence significative pour LR vs T et LR vs BA ($P < 0,001$) ; SB vs T ($P < 0,001$) et SB vs BA ($P < 0,01$) (**Tableau 14**). L'effet sexe n'est pas significatif ($P > 0,05$), (**Figure 29C**). Cependant, les deux interactions Groupe x Temps et Groupe x Sexe sont significatives ($P < 0,01$) (**Tableau 13**).

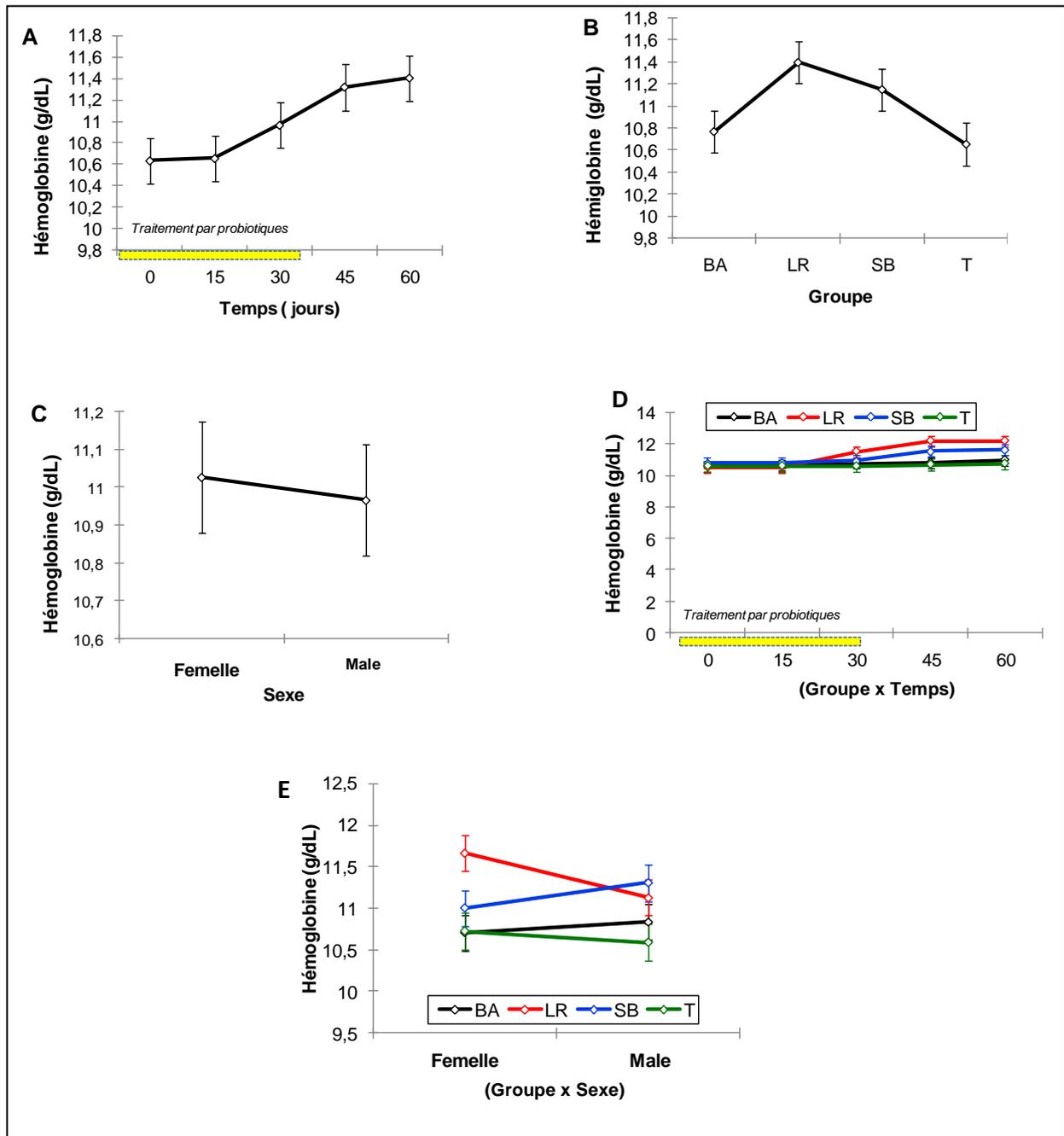


Figure 29: Variations du taux d'hémoglobine (g/dL)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe

I.1.4.3. Hématocrite

Dans le temps, l'hématocrite ne varie pas d'une manière significative ($P > 0,05$) (Figure 30A)(Tableau 13). Aussi, aucune différence significative entre les quatre groupes n'a été notée (Figure 30B). De même, Le test de Tukey ne montre pas de différences significatives entre les six paires formées par les quatre groupes ($P > 0,05$)(Tableau 14). Par

contre, un effet sexe a été enregistré pour les mâles qui ont présenté des pourcentages plus élevés que les femelles (**Figure 30C**) (**Tableau 13**).

Les interactions étudiées, Groupe× Temps ; Temps x Sexe ; Groupe x Sexe et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 13**).

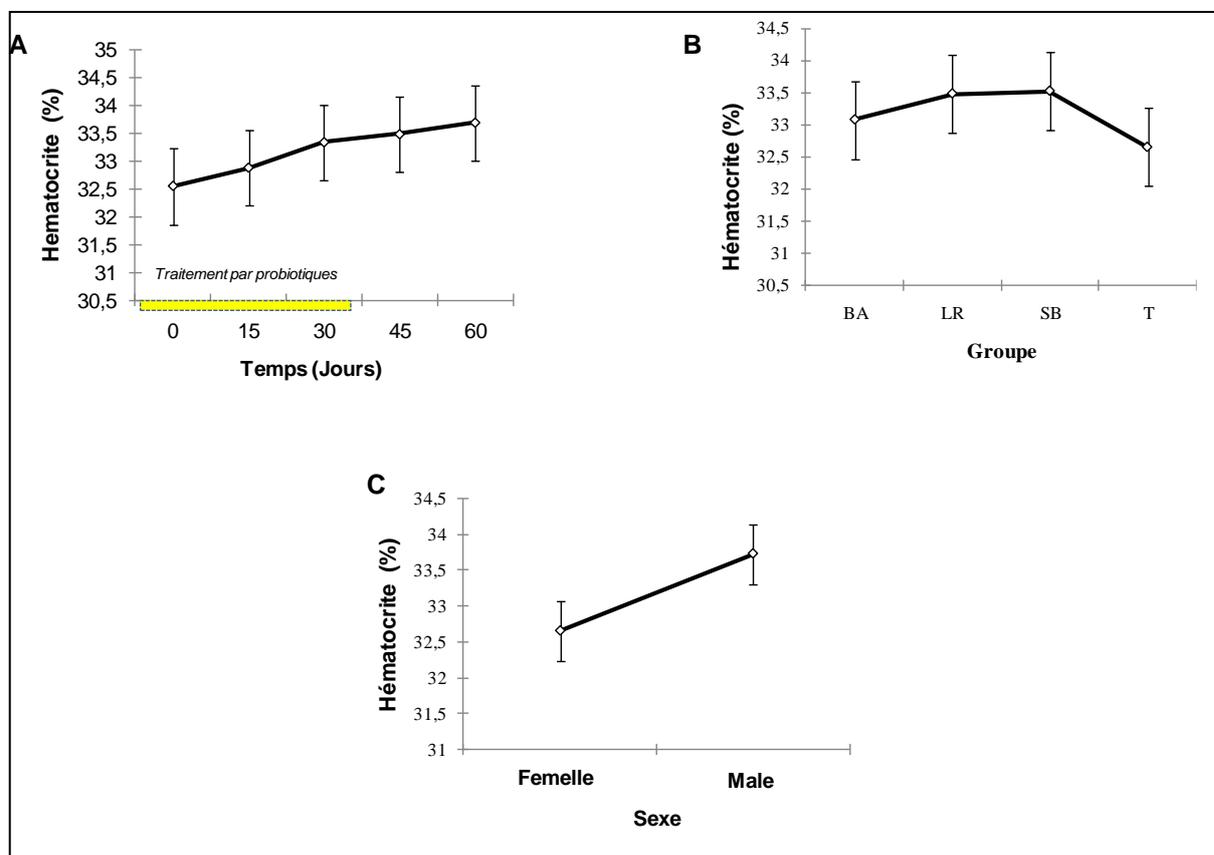


Figure 30: Variations de l'hématocrite (%)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

Une modification positive notable des trois paramètres de l'érythrogramme était évidente pour les trois probiotiques testés. Le groupe supplémenté par *Lactobacillus rhamnosus* GG a montré les meilleurs résultats par rapport au groupe témoin ($P < 0,001$), suivi par le groupe traité par la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ($P < 0,01$). De ce fait, ces deux probiotiques ont présenté un effet positif sur les valeurs des deux paramètres GR et Hb mais pas sur l'Ht.

Ces résultats pourraient être dus à leur influence sur l'équilibre du profil nutritionnel et à leurs activités antioxydantes (Ayyat et al., 2018). Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, sont considérés comme des indicateurs majeurs dans le diagnostic de l'anémie. Les valeurs de ces trois paramètres, enregistrés dans notre étude, sont conformes aux valeurs de références rapportées par (Black et al., 2009; Ezema & Eze, 2012;

Özkan et al., 2012). En outre, l'effet des probiotiques sur les valeurs de certains paramètres hématologiques du lapin a été rapporté dans de nombreuses études. Ainsi, (Alziadi & Gatea, 2009; Ezema & Eze, 2012; Abdelhady & El-Abasy, 2015; Fathi et al., 2017; Nwachukwu et al., 2021) ont constaté une amélioration des indices sanguins chez les animaux ayant été supplémentés par des probiotiques tels que *Saccharomyces cerevisiae*, ce qui pourrait être le résultat d'une stimulation des organes hématopoïétiques (Rahman et al., 2013), ou bien dû à l'effet indirect de certaines bactéries lactiques y compris les lactobacilles, qui peuvent augmenter la biodisponibilité du fer alimentaire grâce à plusieurs mécanismes telle que la réduction du pH intestinal (Korčok et al., 2018). Selon Shariaty et al. (2017), la prise journalière de 7×10^9 ufc/g de *Lactobacillus rhamnosus*, pendant trois mois en association avec d'autres souches de probiotiques avec des doses de 3×10^{10} ufc/g de *Lactobacillus acidophilus*, de 3×10^9 ufc/g de *Lactobacillus casei*, de 5×10^8 ufc/g de *Lactobacillus bulgaricus*, de 2×10^{10} ufc/g de *Bifidobacterium breve*, de 1×10^9 ufc/g de *Bifidobacterium longum* et de 3×10^8 ufc/g de *Streptococcus thermophilus*, peut augmenter le taux de l'hémoglobine d'une façon remarquable. De même, Nwachukwu et al. (2021), ont constaté qu'une administration de 3×10^{10} ufc/g de *Saccharomyces boulardii*, pendant 12 semaines à des lapins sains, influençait positivement ces trois paramètres hématologiques (GR, Hb et Ht). En outre, l'effet bénéfique sur ces paramètres a été confirmé chez le lapin dans une étude réalisée par Bassiony et al. (2021), qui ont traité des mâles néozélandais avec 5×10^6 ufc de *Clostridium butyricum*; 2×10^8 ufc d'*Enterococcus faecium* NCIMB11181; 2.5×10^6 ufc de *Clostridium butyricum* et 1×10^8 ufc d'*Enterococcus faecium*/kg d'aliment. Cette supplémentation durant 8 semaines a montré une augmentation significative des taux d'hémoglobine. Par contre, les augmentations du nombre de GR et d'Ht n'étaient pas significatives. Ezema & Eze, (2012) ont rapporté que l'addition de 0,08 g/kg d'aliment, de *Saccharomyces cerevisiae*, pendant 13 semaines, pourrait faire augmenter l'hématocrite d'une façon significative mais le taux d'hémoglobine n'a pas été affecté par cette supplémentation. D'autres études ont rapporté que le traitement par 10^9 ufc/g de *Pediococcus acidilactici*, n'affecte pas l'érythrogramme chez le poulet de chair (Alkhalfet al., 2010). En revanche, d'autres facteurs pourraient faire augmenter le nombre de globules rouges. Ainsi, Suckow, et al. (2012) ont rapporté que l'augmentation du nombre d'érythrocytes est considérée comme une réponse physiologique au stress dû au froid. De même, les animaux qui ont une déshydratation, présentent une polyglobulie lors d'un examen du sang (Boussarie, 1999).

Nos résultats ont montré que le sexe affecte les GR ($P < 0,05$) et l'Ht ($P < 0,01$) et sont en accord avec ceux de Ayo-Ajasa et al. (2015). Aussi, Fox & Laird, (1970) ont constaté que le

sexe est un facteur important de variation des différents constituants du sang y compris les GR, l'Hb et l'Ht, chez le lapin. Dans une étude menée par **Isaac et al. (2013)**, sur les propriétés hématologiques des deux sexes de lapins, il a été observé que les mâles avaient les valeurs les plus élevées de GR, Hb et d'Ht, contrairement à nos résultats où les femelles ont enregistré les valeurs les plus élevées comparées aux mâles. Cette différence pourrait être due à la race des lapins utilisés dans leur expérimentation (race éthiopienne locale). En revanche, **Chineke et al. (2006)** ont rapporté que le sexe n'a aucun effet sur tous les paramètres hématologiques chez plusieurs génotypes de lapins utilisés dans leur recherche. Cette différence entre nos résultats et ceux des autres auteurs pourrait être due soit à la race utilisée dans notre expérimentation, ou bien à d'autres facteurs tels que l'âge, l'alimentation et l'environnement.

Il n'existe pas d'études antérieures qui traitent l'interaction de l'influence des probiotiques dans le temps qui a été significative dans notre étude pour les GR ($P < 0,001$) et l'Hb ($P < 0,01$), surtout après l'arrêt de l'administration de ces derniers, mais les interactions significatives enregistrées dans notre étude pourraient être liées à l'amélioration du taux de fer plasmatique enregistré chez les groupes traités, notamment pour les groupes LR et SB qui ont montré une modification bénéfique de l'érythrogramme au cours de cette expérimentation avec l'augmentation dans le temps des taux de fer plasmatique, qui est le constituant de base de l'hémoglobine.

Concernant l'interaction Groupe x Sexe, de l'Hb ($P < 0,01$), elle peut être due à la spécificité du mécanisme d'action de chaque souche de probiotique et aux groupes du microbiote ciblés (**Alziadi & Gatea, 2009**).

Les GR constituent le seul paramètre sanguin pour lequel une interaction Sexe x Groupe x Temps a été notée ($P < 0,01$), cela peut être dû à la complexité du processus de synthèse des globules rouges à partir d'une prolifération des cellules souches hématopoïétiques jusqu'à l'acquisition de ses caractéristiques finales (**Barde et al., 2013**).

Nos résultats ont montré que l'étude de l'influence des probiotiques nécessite de prendre en considération toute interaction possible entre les facteurs étudiés, notamment l'interaction entre le sexe et le traitement, car pour certains paramètres les résultats ne sont pas les mêmes pour les deux sexes. Ainsi, la recherche des mécanismes expliquant ces interactions, serait considérée comme un défi pour les futures études.

I.1.4.4. Globules blancs

Le nombre total de globules blancs a augmenté d'une manière significative dans le temps à partir du 15^{ème} jour, puis une stabilisation de ces valeurs entre le 30^{ème} jour, le 45^{ème} jour et le 60^{ème} jour a été notée ($P < 0,001$) (**Figure 31A**). De plus, une différence significative a été enregistrée entre les quatre lots. Les lapins supplémentés par *Lactobacillus rhamnosus* GG (LR) avaient les taux les plus importants par rapport aux autres groupes ($P < 0,001$). Aussi, le groupe SB a des valeurs plus élevées que celles du T (**Tableau 14**)(**Figure 31B**). De même, la comparaison par le test de Tukey, entre les valeurs des moyennes des quatre groupes, confirme une différence significative entre le groupe LR et les autres groupes (LR vs T ; LR vs BA et LR vs SB) ($P < 0,001$) et entre SB vs T ($P < 0,05$). En outre, une différence significative a été notée entre les deux sexes, où les mâles avaient les valeurs les plus élevées ($P < 0,001$), (**Tableau 13**)(**Figure 31C**).

L'étude des interactions des trois facteurs, a indiqué que seule l'interaction Groupe x Temps est significative ($P < 0,05$)(**Tableau 13**).

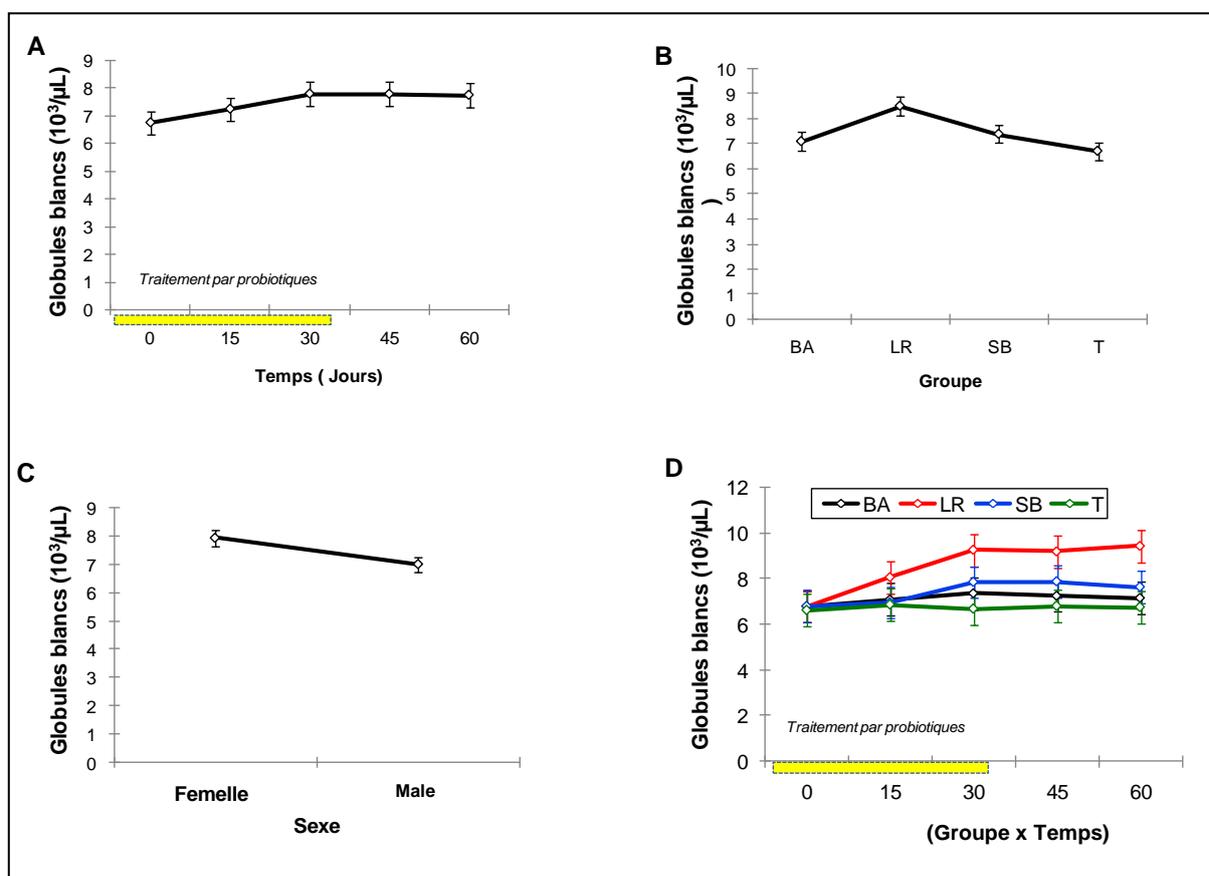


Figure 31: Variations du nombre des globules blancs (10³/µL)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

I.1.4.5. Lymphocytes (LYMPHO±)

Aucune différence significative n’a été constatée dans le temps ($P>0,05$) (**Figure 32A**) et entre les quatre groupes($P>0,05$) (**Figure 32 B**). Aussi, le test de Tukey a montré l’absence de différences significatives entre les paires formées par les quatre groupes($P>0,05$) (**Tableau 14**). De même, les taux pour les deux sexes ne diffèrent pas d’une façon significative ($P>0,05$), (**Tableau 13**) (**Figure 32C**).

Une interaction groupe x Sexe a été significative ($P<0,01$). En revanche, les autres interactions étudiées ne semblent pas significatives ($P>0,05$).

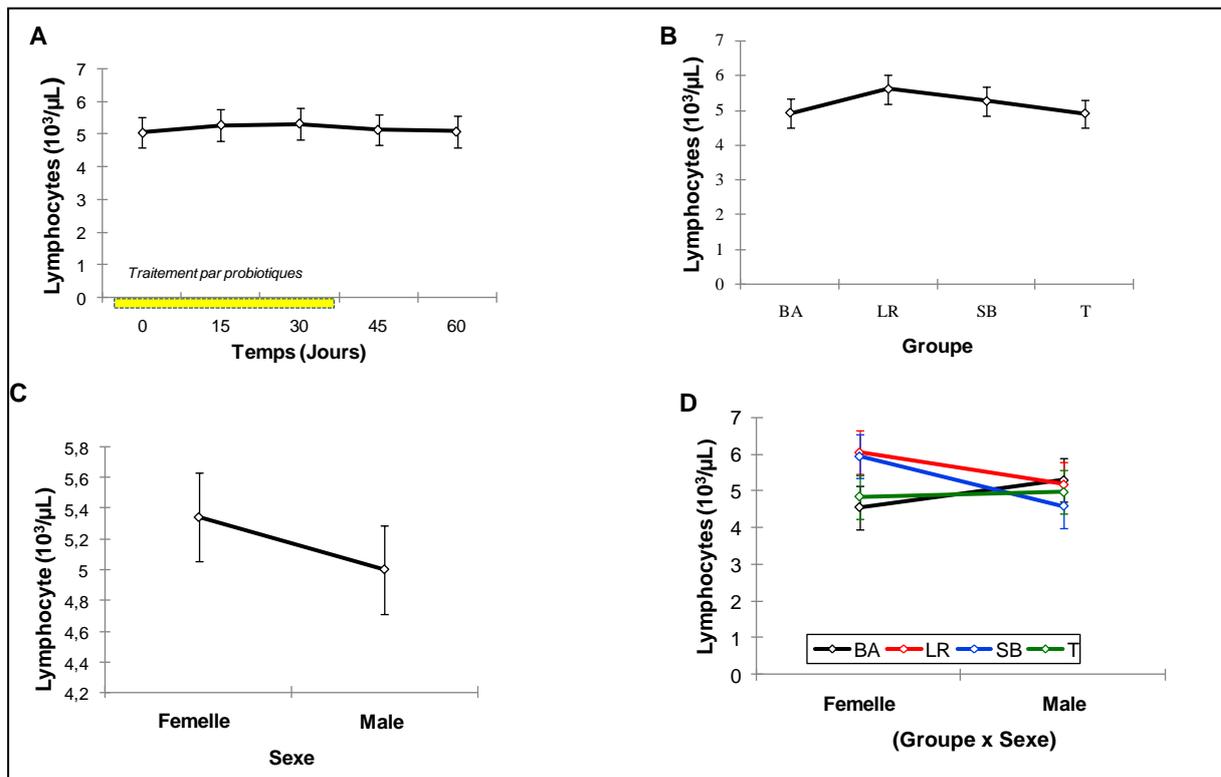


Figure 32: Variations du nombre de lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Sexe

I.1.4.6. Monocytes

Aucune différence significative dans le temps n'a été constatée ($P>0,05$) (**Figure 33A**). De même, aucun effet groupe n'a été enregistré ($P>0,05$) (**Figure 33B**). Aussi, selon le test de Tukey, aucune différence significative entre les quatre groupes testés, n'a été notée ($P>0,05$) (**Tableau 14**). De plus, aucune différence significative entre les deux sexes et pour les différentes interactions, n'a été significative ($P>0,05$), (**Tableau 13**) (**Figure 33C**).

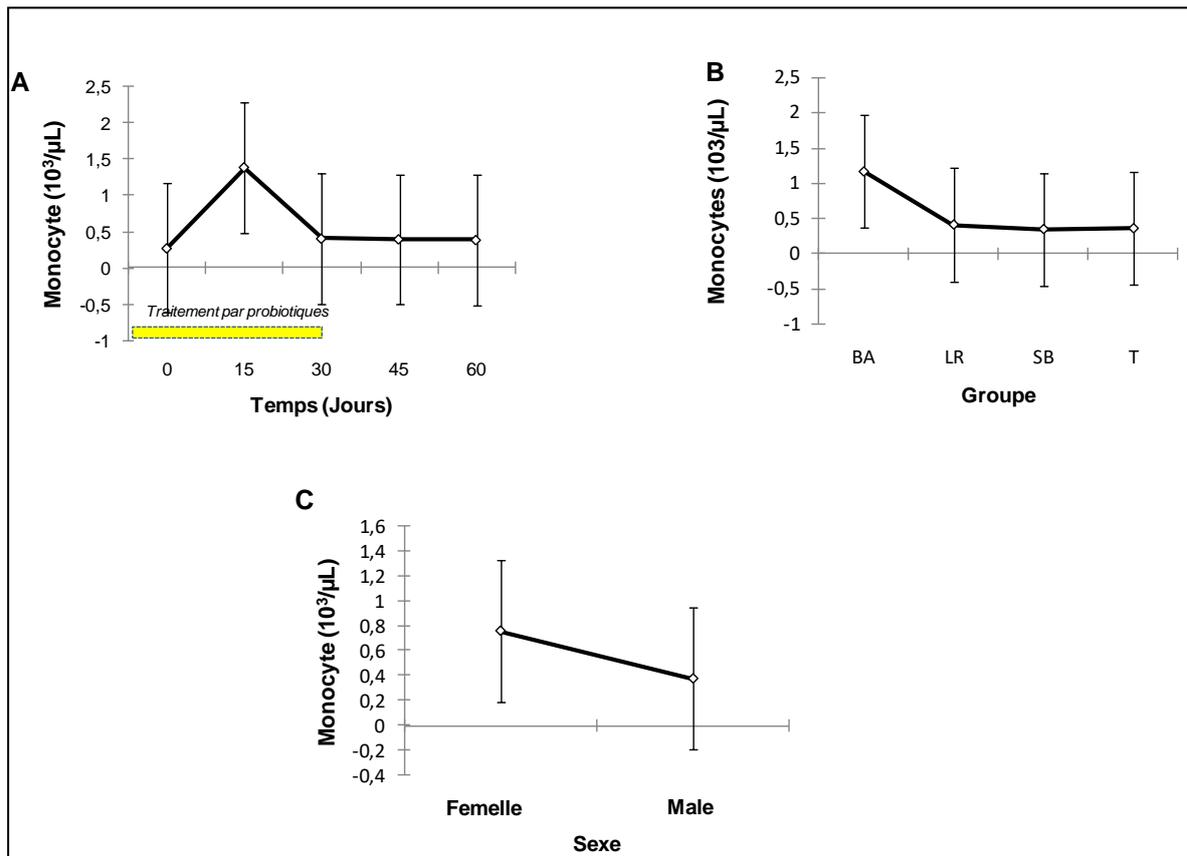


Figure 33: Variations du nombre de monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)
A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

I.1.4.7. Neutrophiles

Une augmentation significative a été enregistrée dans le temps, à partir du 15^{ème} jour jusqu'au 45^{ème} jour, ensuite les taux se sont stabilisés à la fin de l'expérimentation ($P<0.001$) (**Figure 34A**). De plus, une différence significative a été enregistrée pour les quatre groupes spécialement pour le groupe LR qui a présenté le nombre de neutrophiles le plus élevé ($P<0.001$), suivi par le groupe BA et SB (**Figure 34B**). En effet, la comparaison paire par paire entre les quatre groupes, a montré des différences significatives entre les paires, LR vs

SB, LR vs BA, LR vs T ($P < 0,001$); BA vs T ($P < 0,001$) et SB vs T ($P < 0,01$) (Tableau 14).

En outre, l'effet sexe est significatif et montre que les mâles ont des valeurs plus élevées que celles des femelles ($P < 0,01$), (Tableau 13)(Figure 34C).

L'étude des interactions des trois facteurs, a indiqué que seules les deux interactions Groupe x Temps et Groupe x Sexe sont significatives ($P < 0,01$) (Tableau 13).

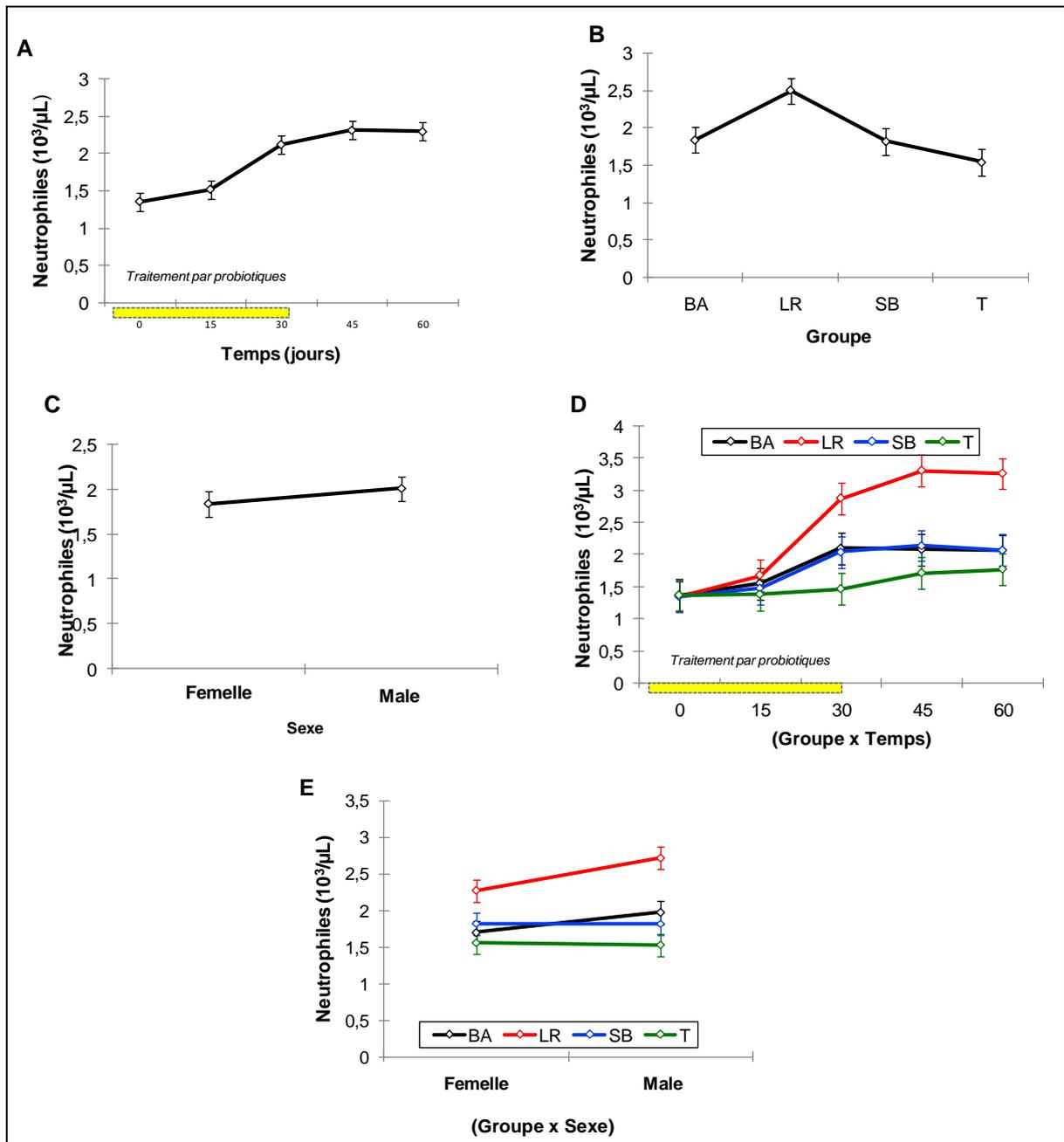


Figure 34: Variations du nombre de neutrophiles (10³/µL)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe

I.1.4.8. Eosinophiles

Une diminution significative du nombre absolu des éosinophiles dans le temps a été constatée ($P < 0,01$), à partir du 15^{ème} jour après le début du traitement, suivie par une stabilisation de ces valeurs entre le 30^{ème} et le 60^{ème} jour (**Figure 35A**). En revanche, aucune différence significative n'a été enregistrée pour les quatre groupes de lapins ($P > 0,05$) (**Figure 35B**). De même, le test de Tukey n'a montré aucune différence significative entre les moyennes des quatre groupes ($P > 0,05$) et aucune différence significative pour l'effet sexe (**Figure 35C**) et pour toutes les interactions étudiées, Groupe x Temps ; Groupe x Sexe ; Temps x Sexe et Groupe x Temps x Sexe ($P > 0,05$) (**Tableau 13 & 14**).

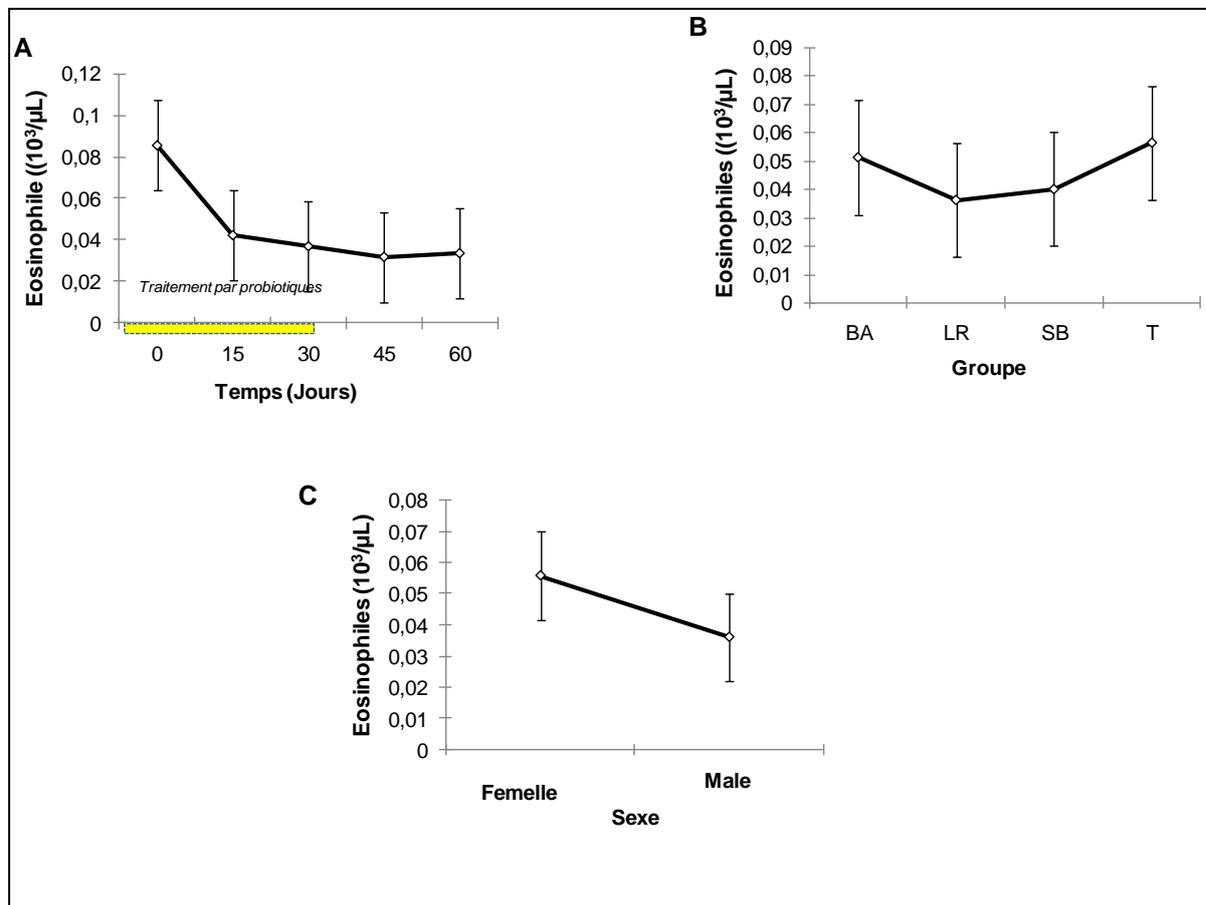


Figure 35 : Variations du nombre d'éosinophiles ($10^3/\mu\text{L}$)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

I.1.4.9. Basophiles

Le nombre absolu des basophiles ne diffère pas d'une manière significative dans le temps ($P>0,05$)(Figure 36A). De plus, l'effet groupe n'a montré aucune différence significative ($P>0,05$) (Figure 36B) et le test de Tukey n'a également montré aucune différence significative entre les quatre groupes de lapins ($P> 0,05$)(Tableau 14). L'effet sexe est également absent (Figure 36C), en plus de l'absence d'une différence significative pour toutes les interactions étudiées ($P>0,05$)(Tableau 13).

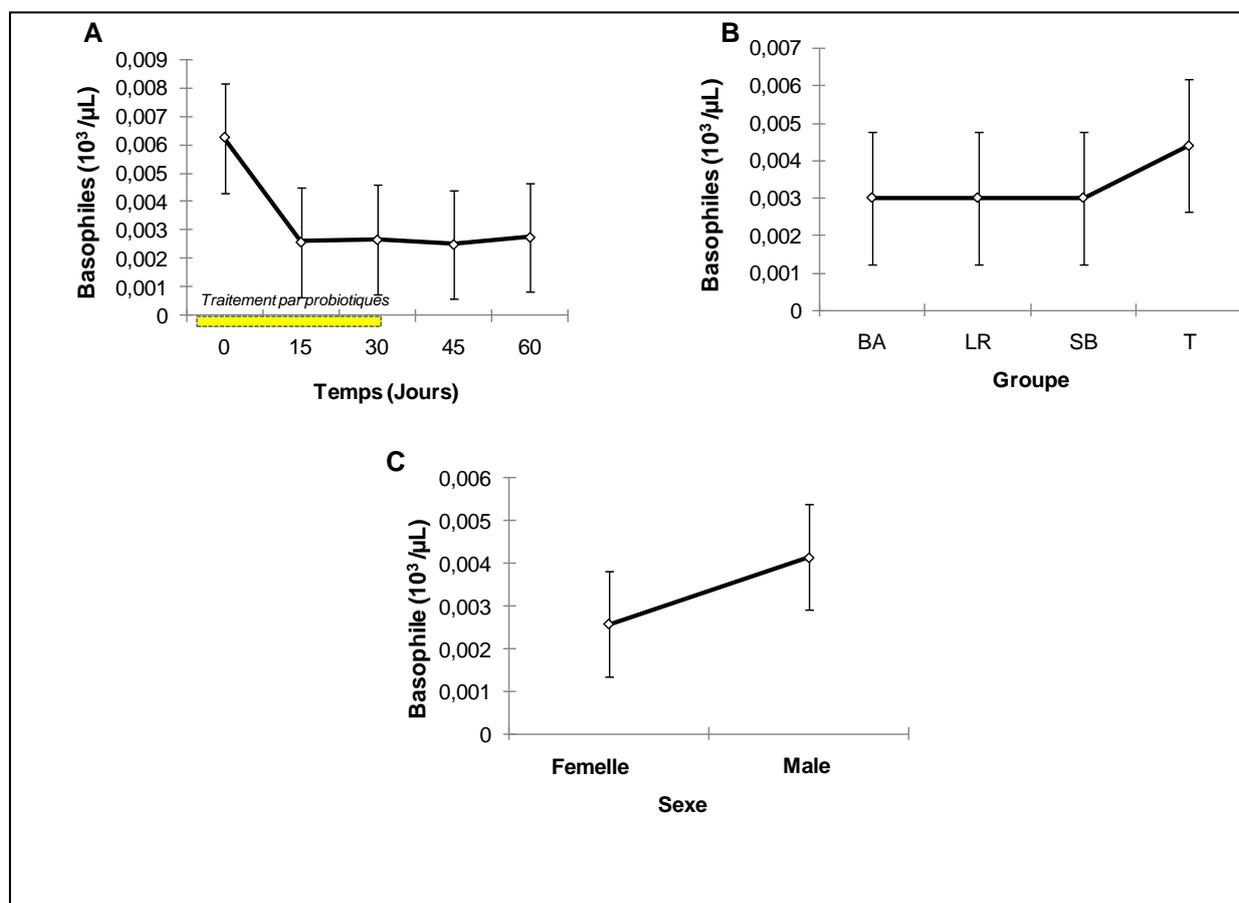


Figure 36: Variations du nombre de basophiles ($10^3/\mu\text{L}$)
A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

L'effet modulateur du système immunitaire par les souches de probiotiques, paraît présent et cela même après l'arrêt du traitement. En effet, le nombre total des leucocytes et le nombre absolu des neutrophiles, ont été nettement améliorés chez le groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ($P<0,001$), qui a enregistré les meilleures valeurs après l'arrêt du traitement. Bien que l'amélioration des valeurs de ces deux paramètres ait été très nette chez

le groupe LR. Le groupe SB a également noté des valeurs de leucocytes significativement supérieures à ceux du groupe T ($P < 0,05$). De même, les deux groupes SB ($P < 0,01$) et BA ($P < 0,001$) ont enregistré des valeurs des neutrophiles significativement plus élevées que celles du T.

Ainsi, la modulation du système immunitaire de l'hôte est l'une des propriétés clés des probiotiques (Heyman, 2007). Pour évaluer l'effet de la supplémentation en probiotiques dans les régimes alimentaires, sur la réponse immunitaire, certains auteurs ont pris en considération la réponse immunitaire spécifique et non spécifique. Pour cette raison, différents paramètres hématologiques ont été analysés, principalement les protéines totales, les immunoglobulines, la numération globulaire (globules blancs) et les lymphocytes. Les résultats des études antérieures paraissent différents. Cette contradiction pourrait être liée soit à la souche, ou à la dose, ou bien à la durée d'administration des probiotiques, ainsi qu'aux différences dans la composition des aliments et au mécanisme d'action de chaque souche (Mancini & Paci, 2021). Une étude conduite par Alziadi & Gatea, (2009) a montré que les lapins ayant reçu 3,00 $\mu\text{L}/100\text{g}$ de poids/jour de *Lactobacillus rhamnosus* GG, pendant 30 jours, ont présenté une augmentation du nombre total de globules blancs par rapport aux groupes ayant reçu la même dose de *Lactobacillus plantarium* et de *Lactobacillus reuteri*. En outre, les globules blancs ont un rôle important dans l'immunité innée ou non spécifique (phagocytose, cytokines pro-inflammatoires). Nos résultats sont en accord avec ceux d'une étude menée par Ezema & Eze, (2012), où la supplémentation des lapins par 0,12 g et 0,16 g/kg d'aliment de *Saccharomyces cerevisiae*, pendant 13 semaines, a augmenté le nombre de différentes populations cellulaires de la lignée blanche y compris les globules blancs, les lymphocytes, les neutrophiles et les monocytes. Par contre, le nombre d'éosinophiles n'était pas différent entre ces groupes et le groupe témoin. De même, leur augmentation peut indiquer une sensibilité relativement plus faible aux différentes maladies (Abdelhady & El-Abasy, 2015). Nos résultats sont également conformes à ceux observés par Mohamed et al. (2017), qui ont rapporté que les lapins supplémentés par $3,5 \times 10^7$ ufc/mL de *Lactobacillus acidophilus*, pendant 8 semaines, ont montré des augmentations des protéines totales et du nombre total des globules blancs. Ces derniers, notamment les neutrophiles ont un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes et, outre leur pouvoir microbicide, ils sont apparus récemment comme des cellules clés dans l'orchestration des réponses immunes (Naranjo-Gomez et al., 2018). Une étude réalisée par (Candela et al., 2008) a rapporté que certaines souches de probiotiques telles que *Lactobacillus acidophilus* Bar13 et *Bifidobacterium longum* Bar33 ont une activité immuno-modulatrice sur la production d'IL-8 par les cellules HT29. Les deux

souches ont montré une capacité d'adhérence et de protection des entérocytes contre une inflammation aiguë. En outre, cette adhésion aux cellules épithéliales intestinales, accompagnée par une modulation du système immunitaire, explique les pics des valeurs de certains paramètres de la lignée blanche au 60^{ème} jour du traitement. D'autre part, le traitement des rats infectés expérimentalement par *Salmonella enteritidis* et traités avec 2.5×10^6 ufc/mL de *Saccharomyces boulardii*, pendant 7 jours, a diminué significativement le nombre des globules blancs (Khudair et al., 2019). De plus, Meng et al. (2017) ont montré que *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, a des propriétés immuno-modulatrices et des effets anti-inflammatoires chez des personnes ayant reçu une dose de 5×10^9 ufc/jour, pendant 4 semaines. Par ailleurs, un effet immuno-modulateur excessif pourrait être exercé par certaines souches de probiotiques, mais il reste rare. D'après Kuitunen, (2013), un seul effet immunologique indésirable a été observé chez l'homme, sous la forme non détaillée d'une hépatite auto-immune, qui aurait été aggravée par l'ingestion de très fortes quantités de yaourt. De ce fait, bien que les probiotiques ne figurent pas parmi les agents pathogènes, le risque de leur passage dans le sang par translocation existe, notamment chez les patients atteints de traumatismes graves ou d'immunodéficience (Hazards, 2012). Un cas d'une infection à *Lactobacillus rhamnosus*, probablement due à une translocation, a été observé chez une femme diabétique qui consommait régulièrement *Lactobacillus rhamnosus* GG. Cette dernière a souffert d'un abcès du foie à lactobacilles impossible à distinguer de la souche du probiotique utilisé (Land et al., 2005).

En outre, l'effet sexe a été significatif pour les deux paramètres GB ($P < 0,001$) et NET \pm ($P < 0,01$). Dans une étude menée par Isaac et al. (2013), sur les paramètres hématologiques chez les deux sexes de lapins, il a été observé que les mâles avaient les valeurs les plus élevées de globules blancs, de neutrophiles, de monocytes, de lymphocytes et de basophiles. Par contre, Özkan et al. (2012) ont noté que le sexe n'a aucune influence sur les valeurs des différentes composantes de la lignée blanche, chez les lapins néozélandais. Le taux de globules blancs relativement élevé dans notre étude pourrait être interprété selon Çelik et al. (2019) par le développement du système immunitaire des femelles ou par une propriété caractéristique de la race.

Le résultat significatif de l'interaction Groupe x Temps pour les GB ($P < 0,05$) et les NEUT \neq ($P < 0,001$), pourrait être lié à l'âge. En effet, le lapin acquiert une maturation du système immunitaire au cours des premières semaines de sa vie. Celle-ci comprendrait une augmentation des différents types de cellules immunitaires durant cette période cruciale (Jeklova et al., 2009). Ainsi, les souches de probiotiques agissent d'une manière différente

selon le degré de maturité du système immunitaire au niveau de l'intestin (Ding et al., 2021). De même, l'administration des probiotiques en même temps que la période de croissance, peut avoir un effet stimulateur du système immunitaire (Sharma et al., 2016). En revanche, Ologunowa (2000) ont rapporté que toutes les composantes de la lignée blanche du lapin ne changent pas avec l'évolution de l'âge.

L'interaction significative Groupe x Sexe ($P < 0,01$), pour les lymphocytes, pourrait être liée à la spécificité du microbiote de chaque sexe (Weger et al., 2019). Une étude sur des porcelets traités par 4.2×10^6 ufc/mL de *Bifidobacterium lactis* NCC2818, a montré des effets sur le développement du système immunitaire, mais ces derniers semblent être différents selon les sexes (Christoforidou et al., 2019).

I.1.6. Paramètres zootechniques

Les résultats des différents paramètres zootechniques étudiés sont présentés dans les tableaux 15 et 16.

Tableau 15: Résultats de quelques paramètres zootechniques des lapins sains dans l'expérimentation 1

Paramètres / Groupes	Poids initial (g)	Poids Final (g)	Gain du poids (g)	CMQ (g)	GMQ (g)	Indice de consommation
T	599,8	2142,7 ^b	1555 ^b	95,50 ^a	25,25 ^c	3,77 ^a
BA	606,9	2462,1 ^a	1855,2 ^a	89,40 ^a	29,78 ^b	2,91 ^b
LR	600	2448,5 ^a	1848,50 ^a	89,60 ^a	30,8 ^{ab}	2,92 ^b
SB	592,6	2616,5 ^a	2023,90 ^a	79,20 ^b	33,72 ^a	2,36 ^c
P	ns	***	***	***	***	***

1/Significations : *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/GMQ: Gain moyen quotidien ; CMQ: Consommation moyenne quotidienne.

3/ T: groupe témoin ; BA: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; SB: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Tableau 16: Comparaison des moyennes des paramètres zootechniques entre les quatre groupes (Test de Tukey)

	Poids (g)	Gain du poids (g)	CQM (g)	GMQ (g)	Indice de consommation
T vs BA	*	**	Ns	**	***
T vs LR	Ns	**	Ns	***	***
T vs SB	**	***	***	***	***
BA vs LR	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BA vs SB	Ns	Ns	*	*	*
LR vs SB	Ns	Ns	*	Ns	*

1/Significations :*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ **GMQ**: Gain moyen quotidien ;**CMQ**: Consommation moyenne quotidienne.

3/ **T**: groupe témoin ;**BA**: groupe traité par *Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis* BB-12 ;
LR: groupe traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;**SB**: groupe traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

I.1.6.1. Poids corporel

L'étude de l'évolution du poids corporel dans le temps a montré la présence d'une augmentation significative ($P < 0,001$) (**Figure 37A**). De plus, une différence significative entre les quatre groupes a été enregistrée et a montré que les groupes traités par les trois probiotiques, ont présenté des poids plus élevés comparés au groupe témoin. Ainsi, le groupe SB a enregistré le poids le plus élevé suivi par le groupe BA ($P < 0,001$), (**Tableau 15**) (**Figure 37B**). De même, les comparaisons effectuées avec le test de Tukey, montrent une différence significative entre T vs SB ($P < 0,01$) et T vs BA ($P < 0,05$) (**Tableau 16**). En revanche, aucune différence significative entre les deux sexes n'a été notée ($P > 0,05$), (**Tableau 15**) (**Figure 37C**).

Par ailleurs, les trois interactions Groupe Temps ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps sont significatives ($P < 0,001$), (**Figure 37 D, E**) (**Figure 38**).

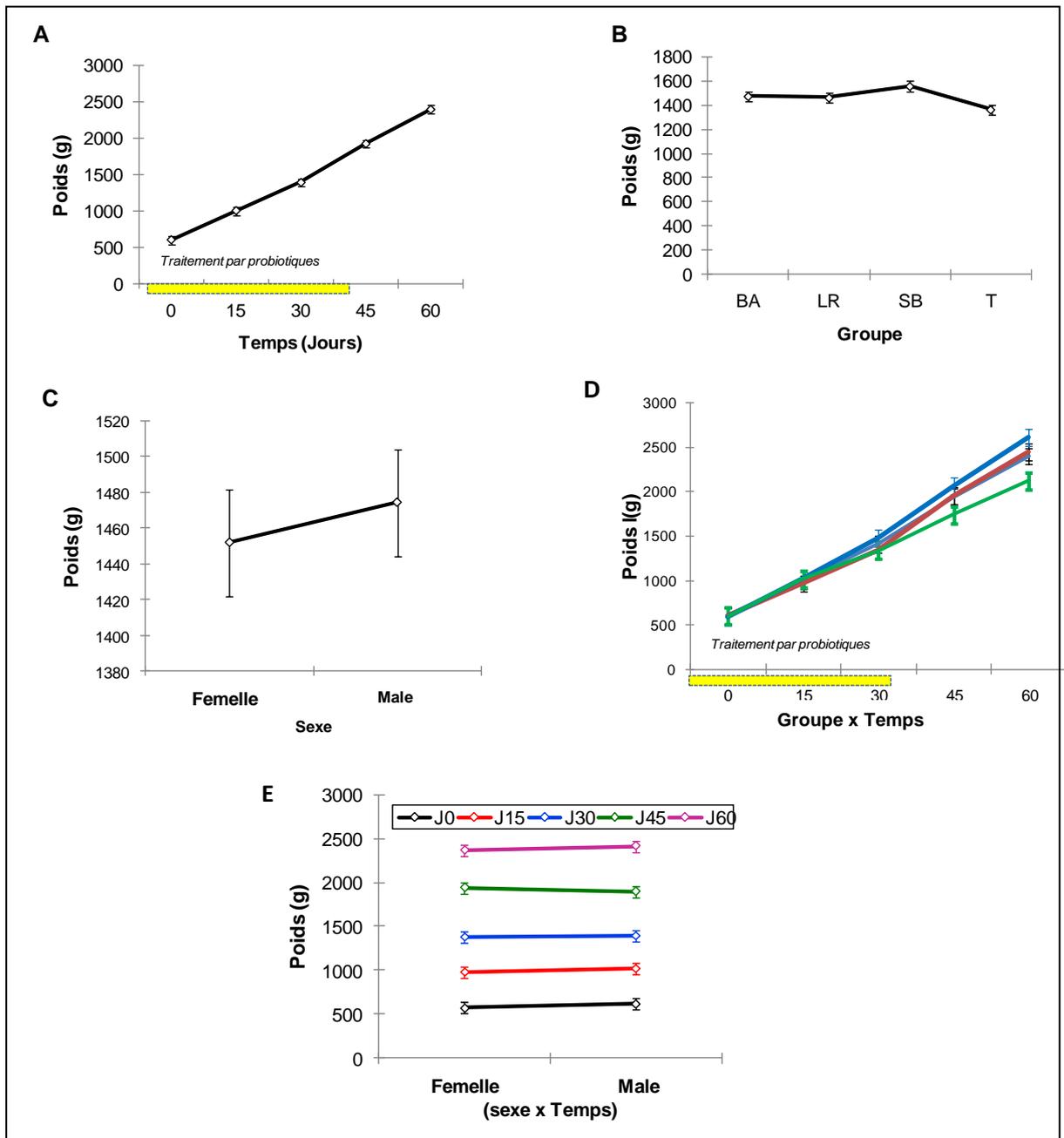


Figure 37: Variations du poids corporel (g)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Group x Temps ;
 E) interaction Temps x Sexe

A la lumière de la figure 38, une évolution du poids corporel des quatre groupes a été observée dans le temps. Ainsi, entre j0 et j15, les quatre groupes ont présenté des poids homogènes. Cependant, à partir de j30 les deux groupes SB et BA, ont montré une légère augmentation par rapport aux deux groupes T et LR. Par contre, à J45, les trois groupes traités par les probiotiques ont montré des valeurs plus importantes comparés au groupe T. D'autre

part, à j60 le groupe SB a enregistré le poids corporel le plus élevé, suivi par BA puis par LR et enfin par T.

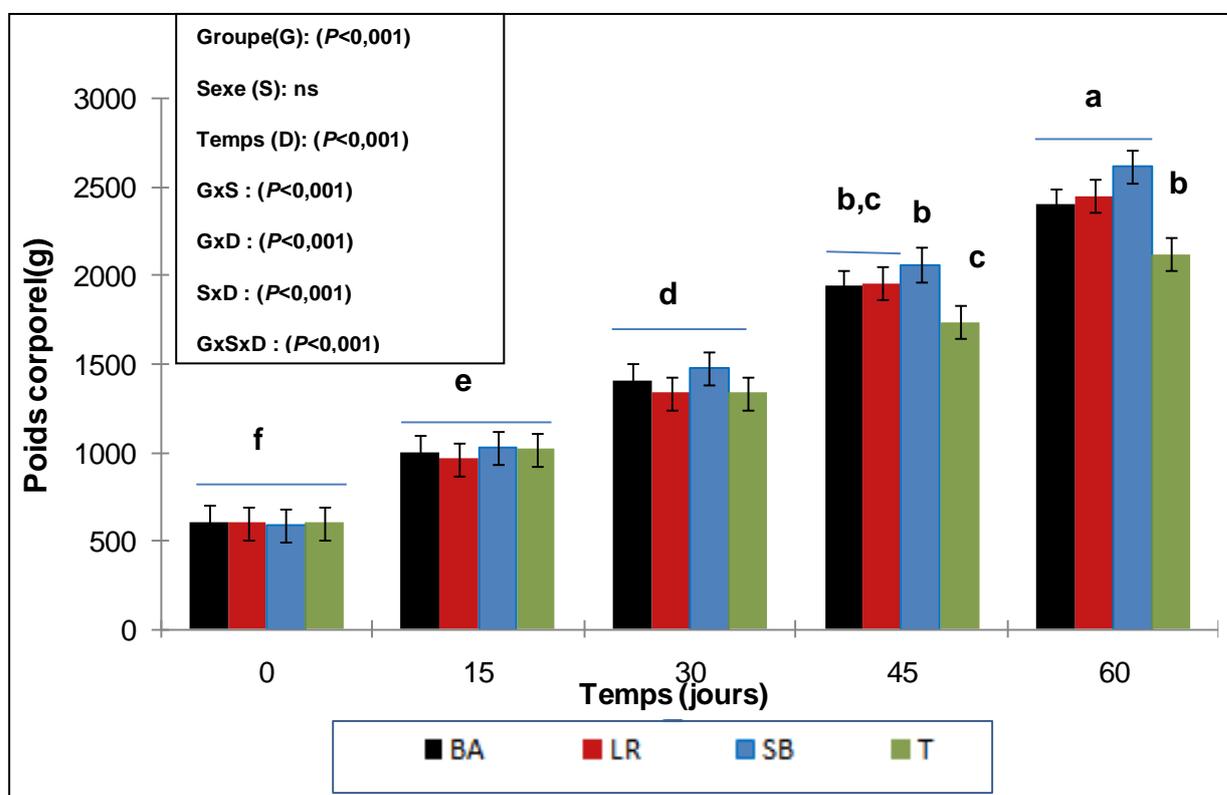


Figure 38: Variations du poids corporel (g) des quatre groupes, dans le temps et les résultats des trois effets étudiés et leurs interactions

I.1.6.2. Gain du poids

Les valeurs du gain du poids chez les quatre groupes sont différentes d'une façon significative ($P < 0,001$). Les trois groupes supplémentés ont des valeurs élevées comparées à celles du groupe T (**Tableau 15**) (**Figure 39A**). Ainsi, le test de Tukey a confirmé la différence significative entre les trois groupes traités et le groupe témoin, SB vs T ($P < 0,001$), LR vs T et BA vs T ($P < 0,01$) (**Tableau 16**).

I.1.6.3. Consommation Moyenne Quotidienne (CMQ)

Un effet groupe a été significatif pour la CMQ ($P < 0,001$). Les résultats ont ainsi révélé que les valeurs de la consommation moyenne des aliments sont moins importantes chez les trois groupes traités par rapport au T. De plus, le lot SB a les valeurs les plus basses par rapport aux autres lots (**Tableau 15**) (**Figure 39B**). La comparaison entre les quatre groupes

selon le test Tukey, a montré une différence significative entre SB et les trois autres groupes, SB vs T ($P<0,001$), SB vs BA et SB vs LR ($P<0,05$) (**Tableau 16**).

I.1.6.4. Le Gain Moyen Quotidien du poids (GMQ)

Les lapins ayant reçu un traitement par les probiotiques ont présenté un GMQ supérieur à celui du groupe témoin ($P<0,001$), (**Tableau 15**) (**Figure 39C**). De même, le test de Tukey a montré des différences significatives entre le groupe témoin et les autres groupes, SB vs T ; LR vs T ($P<0,001$) ; BA vs T et BA vs SB ($P<0,01$), où le groupe SB a présenté un GMQ supérieur à celui du groupe BA (**Tableau16**).

I.1.6.5. Indice de consommation

L'indice de consommation chez le groupe SB a été le plus faible parmi les quatre groupes. De plus, les autres groupes traités ont des valeurs relativement plus faibles que celles du groupe témoin ($P<0,001$), (**Tableau 15**) (**Figure 39D**). Le test de Tukey, confirme qu'il existe une différence significative entre le groupe T et les autres groupes ($P<0,001$). Ainsi qu'entre, SB vs LR et SB vs BA ($P<0,05$) (**Tableau 16**).

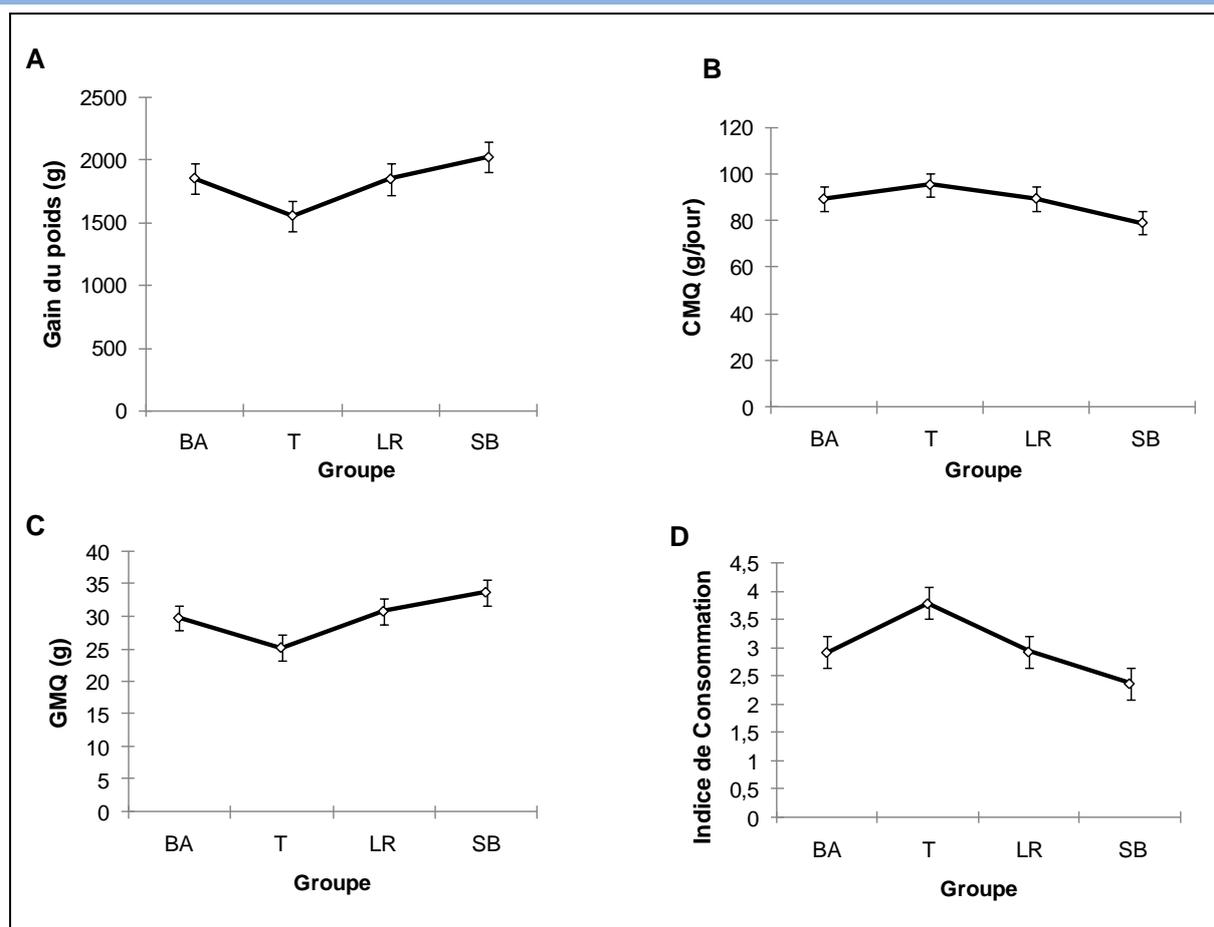


Figure 39 : Les variations selon le groupe de : A) Gain de poids ; B) Consommation moyenne quotidienne ; C) Gain moyen quotidien du poids ; D) Indice de consommation

Une bonne croissance, ainsi qu'une modification bénéfique des paramètres zootechniques étudiés ont été observées dans notre étude et montrent que les lapins ayant subi une supplémentation par les trois souches de probiotiques ont enregistré une nette amélioration des paramètres de croissance dont le poids corporel, où le groupe SB a montré le poids moyen le plus important par rapport au groupe témoin ($P < 0,001$), suivi par le groupe BA ($P < 0,05$). De plus, le GMQ et l'indice de consommation ont été améliorés chez les trois groupes traités par les probiotiques ($P < 0,001$).

Ainsi, un nombre important d'essais montre les effets positifs des probiotiques et les décrit comme étant un promoteur de croissance chez le lapin (Bassiony et al., 2021; Ezema & Eze, 2012; Kalma, 2016; Rotolo et al., 2014). Ces derniers pourraient avoir un rôle dans la prise de poids chez les lapins et dans la capacité des animaux à assimiler la valeur nutritionnelle des aliments ainsi que de la convertir positivement en masse corporelle. L'indice de consommation pourrait être positivement affecté par les métabolismes des probiotiques, qui pourraient contribuer à une meilleure utilisation des aliments (Mancini & Paci, 2021). De ce

fait, il est bien considéré comme un bon indicateur utilisé pour exprimer l'efficacité de la conversion de l'aliment en gain de poids corporel (Gidenne et al., 2017). En effet, toute diminution de l'indice de consommation, en plus d'une diminution de la consommation alimentaire en lien avec un bon GMQ sont souhaitables pour obtenir un élevage cynicole réussi, d'un point de vue zootechnique et économique (Feki et al., 1996).

D'autre part, le risque de la propagation de la résistance des bactéries aux antibiotiques et en raison de la demande des consommateurs d'un produit d'origine animale dépourvu de résidus d'antibiotiques, l'industrie agricole a été amené à utiliser des promoteurs de croissance sans danger sur la santé humaine et animale. De nombreux chercheurs ont essayé d'identifier des alternatives à l'utilisation des antibiotiques dans le but d'améliorer à la fois la santé et les performances des animaux de rente (Alayande et al., 2020). Dans une étude récente réalisée par Bassiony et al. (2021), qui ont administré à des lapins néozélandais blancs en post-sevrage, exposés à des conditions de stress thermique, 2×10^8 ufc/kg d'aliment d'*Enterococcus faecium* NCIMB 11181 et un mélange de 2.5×10^6 /kg de *Clostridium butyricum* et de 1×10^8 /kg de d'*Enterococcus faecium* NCIMB 11181, pendant 8 semaines et les ont comparés avec l'effet d'un antibiotique (120 mg de colistine). Cette expérimentation a permis de tester l'influence de ces deux souches, sur la croissance, les paramètres hématologiques, les métabolites du sérum sanguin et la fermentation caecale. Les résultats ont montré que la supplémentation par ces souches améliorerait beaucoup mieux la croissance des lapins et l'indice de consommation, tout en améliorant les taux de certains paramètres biochimiques et immunologiques par rapport au groupe traité par la colistine. Par conséquent, il semblerait que les suppléments par les probiotiques peuvent être utilisés comme alternatives aux antibiotiques pour favoriser la croissance des lapins même dans des conditions de stress thermique. Par ailleurs, d'autres études seront nécessaires pour comparer l'effet des trois souches que nous avons ciblées et celui des antibiotiques utilisés comme promoteurs de croissance, notamment chez les lapins de lignée ITEL V2006.

Les résultats de cet essai concordent également avec les données actuelles, qui ont rapporté l'impact positif des probiotiques en tant que promoteurs de croissance chez les lapins. Selon Rotolo et al. (2014), la supplémentation des lapins néozélandais par 1079 à 300 et 600 mg / kg de *Saccharomyces cerevisiae boulardii* CNCM I, entre 37 à 84 jours d'âge, a des effets bénéfiques sur certains paramètres de croissance y compris l'amélioration de l'indice de consommation chez le groupe traité. De même, l'étude menée par Ezema & Eze, (2012) a révélé que les probiotiques utilisés chez les lapins à 0,12 g/kg d'aliments, améliorent les performances de croissance, la digestibilité des nutriments, l'efficacité alimentaire et le GMQ.

Il a également été constaté que les probiotiques sont capables de modifier la microflore intestinale en améliorant les performances productives des lapins ((**Bovera, et al., 2012**). De plus, **Tag El Din, (2019)** ont rapporté qu'une supplémentation des lapins par une levure de probiotiques n'affecte pas d'une façon significative les valeurs de l'indice de consommation.

Par ailleurs, **Nurkholis & Puspitarini, (2021)** ont révélé que la supplémentation des lapins par 4,5 g/kg d'aliment de *Lactobacillus fermentum* et de *Nitrobacter* spp., pendant 8 semaines, a montré une nette amélioration des différents paramètres de croissance chez les lapins, notamment, l'indice de consommation, le gain de poids, la consommation moyenne quotidienne. Ainsi, **Gippert et al. (1992)** ont rapporté que le poids corporel des lapins augmentait de 3 à 6% après une supplémentation à raison de 1,0 g/tonne d'un mélange de *Streptococcus faecium*, de *Lactobacillus acidophilus*, de protéase, d'amylase, de cellulase et d'une levure *Saccharomyces*, par rapport au groupe témoin. En outre, **Surdzhijska et al. (2004)** ont montré que l'ajout de 0.05% d'un mélange de probiotiques commercialisés, constitué d'une culture pure de *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *Streptococcus thermophilus* et de 1×10^8 gde *E. faecium*, a augmenté le gain quotidien moyen de 11,7% chez des lapins néozélandais. De plus, **Amber et al. (2004)** ont rapporté que les lapins ayant reçu une supplémentation par 0.8×10^9 ufc/g de *Lactobacillus acidophilus*, avaient un poids final plus important que celui des groupes non traités. Ainsi, l'effet bénéfique de la supplémentation des probiotiques sur les paramètres de croissance est en général, lié à l'amélioration de la digestion et de l'absorption intestinale des nutriments suite à une restauration de l'équilibre de la microflore intestinale, qui à son tour joue un rôle indispensable dans l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale, des fonctions digestives et immunitaires de l'intestin (**Amat et al., 1996**).

En outre, un effet sexe a été absent pour les valeurs du poids corporel des lapins. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Yalçinal et al. (2006)**, qui ont observé que le poids à l'abattage ne diffère pas entre les mâles et les femelles. Par ailleurs, **Trocino et al. (2002)** ont signalé que les femelles présentaient un poids plus élevé. De même, l'influence du temps sur le poids corporel est interprétée par la croissance rapide des lapins durant la période de l'expérimentation, qui a été réalisée entre l'âge de sevrage et de l'abattage. Ainsi, **Dalle Zotte et al. (2013)** ont rapporté que le sexe affecte les valeurs du poids vif d'une façon très significative, où les femelles avaient des poids supérieurs à ceux des mâles.

Bien que le mécanisme d'action des probiotiques n'ait pas été élucidé, notamment, pour la participation d'un traitement par ces microorganismes, dans l'amélioration de certains paramètres zootechniques, il pourrait inclure la réduction de la production de toxines, la

stimulation de la production d'enzymes par l'hôte, la production de certaines vitamines ou substances antimicrobiennes, la bonne assimilation des nutriments, la compétition pour l'adhésion aux cellules épithéliales, l'augmentation de la résistance à la colonisation, la diminution de la population de bactéries nocives en diminuant le pH intestinal, la stimulation du système immunitaire de l'hôte et la réduction du stress chez le lapin (**Kalma, 2016**).

De plus, le développement du poids corporel vif, des quatre groupes de lapins au cours de cette expérimentation où les interactions Groupe x Temps ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ($P < 0,001$), sont significatives, pourrait être expliqué par les changements de l'écosystème intestinal exercé par les probiotiques chez les lapins durant cette expérimentation ou par d'autres facteurs qui peuvent influencer la composition du microbiote intestinal tels que l'âge ou la qualité de l'aliment (fibres) (**Combes et al., 2011**). Ainsi, il faut signaler qu'à notre connaissance, il existe très peu d'études qui portent sur les interactions entre l'âge et le sexe chez le lapin. **Dalle Zotte et al. (2013)** ont testé cette interaction pour plusieurs paramètres zootechniques, mais ils n'ont pas trouvé une signification entre ces deux facteurs pour le poids corporel vif. Cette différence avec nos résultats pourrait être liée aux races utilisées (race italienne ; lapins nains).

D'autre part, il faut noter que contrairement à l'effet bénéfique de ces trois souches de probiotiques sur le gain du poids au cours de la période de croissance des lapins dans des conditions physiologiques, d'autres probiotiques pourraient avoir un rôle dans la prévention de l'obésité soit chez les animaux, notamment les animaux de laboratoire (lapins, souris et rats) ou bien chez les personnes ayant développé un syndrome métabolique (**Jung et al., 2013; Vallianou et al., 2020; Bouaziz et al., 2021**)

Conclusion

Les résultats de cet essai ont montré une modification bénéfique des paramètres biochimiques, ioniques, hématologiques, ainsi que du poids des lapins sains à partir du 15^{ème} jour de l'administration des trois souches de probiotiques, avec un effet plus important au 30^{ème} jour. De plus, pour quelques paramètres biochimiques (Glycémie, cholestérol total, triglycérides), ioniques (Fer, Calcium) et hématologiques (Globules rouges, Hémoglobine, Globules blancs, Neutrophiles) les probiotiques ont continué à exercer leurs effets, même après l'arrêt du traitement (du 31^{ème} jour jusqu'au 60^{ème} jour).

CHAPITRE II

Effets des probiotiques sur les lapins malades

Expérimentation2: Effets des probiotiques sur les valeurs de quelques paramètres biochimiques et morphométriques des lapins, après induction du diabète et du syndrome métabolique

II.1. Résultats & Discussion

II.1.1. Paramètres biochimiques

II.1.1.1. Glucose à jeun, Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et hémoglobine glyquée (HbA1C)

Les résultats du glucose à jeun, du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et de l'HbA1C, sont présentés dans le tableau 17 et la comparaison des moyennes entre les huit lots, selon le test de Tukey est résumée dans le tableau 18.

Tableau 17: Paramètres glucidiques des lapins dans l'expérience 2

Groupes ³	Lots ³	Paramètres ² Sexe Temps	GLU (T0) (g/L)		HGPO(T30) (g/L)		HGPO(T60) (g/L)		HGPO(T90) (g/L)		HGPO(T120) (g/L)		HGPO(T180) (g/L)		HbA1c (%)		
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Témoins	TS	0	1,13	1,12	2,19	2,21	1,23	1,23	1,10	1,04	1,01	1,06	0,99	0,95	4,06	5,30	
		12	0,98	1,04	2,57	2,41	1,20	1,72	1,10	1,20	1,01	1,09	0,92	1,09	5,13	5,23	
		24	1,03	1,04	2,55	2,32	1,21	1,19	1,03	1,06	0,95	0,98	0,91	0,92	5,64	5,67	
	TM	0	1,03	1,03	2,16	2,16	1,19	1,20	1,08	1,06	1,01	1,00	1,00	0,97	5,53	5,66	
		12	1,08	1,30	3,34	3,50	2,62	2,81	1,92	2,04	1,52	1,43	1,53	1,39	6,93	7,96	
		24	2,47	2,46	4,11	3,85	3,08	2,89	2,69	2,43	2,27	2,15	2,10	1,40	11,00	13,23	
Groupe1	BAM	0	1,19	1,10	2,14	2,36	1,17	1,47	1,06	1,09	0,99	0,92	0,88	0,92	5,45	5,03	
		12	1,16	1,12	2,50	2,36	1,98	1,92	1,39	1,57	1,15	1,06	1,11	1,01	5,96	5,76	
		24	1,82	2,02	3,44	3,79	2,42	2,59	1,99	2,13	1,87	1,79	1,44	1,49	9,43	7,76	
	LRM	0	1,07	0,95	2,12	2,45	1,11	1,22	1,01	1,05	0,99	0,99	0,88	0,88	6,06	4,80	
		12	1,15	1,17	2,66	3,38	2,10	2,37	1,51	1,83	1,15	1,49	1,08	1,05	5,16	6,60	
		24	1,39	1,56	3,28	2,97	2,08	1,59	1,71	1,35	1,43	1,27	1,30	1,16	9,93	8,76	
	SBM	0	0,84	0,97	2,13	2,21	1,11	1,18	1,00	1,05	0,99	1,00	0,98	0,99	5,00	5,15	
		12	1,06	1,15	2,21	2,33	1,70	1,82	1,29	2,85	1,13	1,15	1,11	1,09	5,83	6,40	
		24	1,40	1,33	3,15	3,27	1,90	1,69	1,44	1,34	1,42	1,22	1,32	1,18	8,00	9,20	
Groupe 2	BAM+	0	0,96	0,97	2,19	2,15	1,21	1,17	1,07	1,08	1,01	0,99	0,95	0,98	5,86	5,76	
		12	1,21	1,12	2,78	3,44	2,12	2,75	1,54	2,11	1,25	1,51	1,22	1,26	4,73	5,80	
		24	1,95	1,96	3,37	3,61	2,56	2,68	1,99	2,03	1,92	1,89	1,61	1,46	9,46	8,43	
	LRM+	0	0,96	0,95	2,18	2,57	1,20	1,19	1,07	1,47	1,02	1,00	0,89	1,00	4,66	5,70	
		12	1,17	1,19	2,66	2,36	2,07	1,96	1,66	1,23	1,25	1,01	1,18	1,01	6,10	6,43	
		24	1,52	1,44	3,26	3,36	2,04	1,84	1,67	1,59	1,52	1,46	1,38	1,31	8,10	8,76	
	SBM+	0	0,89	0,98	2,18	2,19	1,23	1,23	1,27	1,09	0,99	1,00	0,91	0,92	4,90	5,16	
		12	1,19	1,16	2,72	3,02	2,17	2,59	1,57	2,27	1,26	1,95	1,20	1,10	6,13	4,83	
		24	1,45	1,73	3,15	4,03	1,90	2,69	1,44	1,96	1,42	1,76	1,32	1,36	7,13	7,36	
	Effets ^{1,4}	Groupe (G)		***		***		***		***		***		***		***	
		Sexe (S)		Ns		*		*		*		*		*		Ns	
		Temps (D)		***		***		***		*		***		***		***	
		G x S		Ns		Ns		Ns		Ns		**		**		Ns	
		G x D		***		***		***		Ns		***		***		***	

		SxD	Ns	**	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
		GxSxD	Ns						

1/Significations: * : $P < 0,05$; ** : $P < 0,01$; *** : $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ **GLU** (T0) : Glycémie à jeun à 0 minutes ; **HGPO**(T30) : Glycémie à 30 minutes ; **HGPO** (T60) : Glycémie à 60 minutes ; **HGPO**(T90) : Glycémie à 90 minutes ; **HGPO**(T120) : Glycémie à 120 minutes ; **HGPO**(T180) : Glycémie à 180 minutes ; **HbAc1**: Hémoglobine glyquée

3/-**TS**:lot témoin sain

-**TM**: lot témoin malade ;

- **Groupe 1**:lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

BAM:lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp.*Lactis* BB-12 ;**LRM**:lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ;**SBM**:lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-**Groupe 2** : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines:

BAM+: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*BB-12 ;**LRM+**:lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus*GG ;**SBM+**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Tableau 18: Comparaison des résultats des paramètres glucidiques des huit lots de lapins par le test de Tukey

Paramètres Lots	GLU (T0)	HGPO (T30)	HGPO (T60)	HGPO (T90)	HGPO (T120)	HGPO (T180)	HbA1c (%)
TS vs TM	***	***	***	***	***	***	***
TS vs BAM	***	ns	***	***	***	**	**
TS vs BAM+	***	ns	**	**	***	**	**
TS vs LRM	ns	**	**	**	*	*	**
TS vs LRM+	ns	ns	ns	*	*	*	**
TS vs SBM	ns	ns	ns	ns	Ns	ns	**
TS vs SBM+	ns	**	***	***	***	**	ns
TM vs BAM	ns	***	***	***	***	*	***
TM vs BAM+	**	ns	ns	ns	Ns	ns	***
TM vs LRM	***	***	***	***	***	*	***
TM vs LRM+	***	*	***	***	***	**	***
TM vs SBM	***	***	***	***	***	***	***
TM vs SBM+	***	ns	ns	***	***	**	***
BAM vs BAM+	ns	ns	ns	ns	Ns	**	*
BAM vs LRM	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns
BAM vs LRM+	ns	ns	*	ns	*	ns	*
BAM vs SBM	*	*	*	*	*	*	ns
BAM vs SBM+	ns	ns	***	***	Ns	ns	*
BAM+ vs LRM	ns	ns	*	*	Ns	**	ns
BAM+ vs LRM+	ns	ns	*	*	Ns	ns	ns
BAM+ vs SBM	*	*	***	***	***	***	ns
BAM+ vs SBM+	ns	ns	ns	ns	Ns	ns	*
LRM vs LRM+	ns	ns	ns	*	Ns	*	ns
LRM vs SBM	*	*	*	*	*	*	ns
LRM vs SBM+	ns	ns	ns	ns	Ns	ns	*
LRM+ vs SBM	*	*	*	*	*	ns	ns
LRM+ vs SBM+	ns	ns	ns	*	Ns	ns	*
SBM vs SBM+	*	*	**	**	**	*	*

1/Significations: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ **GLU (T0)** : Glycémie à jeun à 0 minutes ; **HGPO(T30)** :Glycémie à30 minutes ; **HGPO (T60)** : Glycémie à 60 minutes ; **HGPO(T90)** : Glycémie à 90 minutes ; **HGPO(T120)** : Glycémie à120 minutes ; **HGPO(T180)** : Glycémie à180 minutes ; **HbAc1**: Hémoglobine glyquée

3/ **TS**:lot témoin sain ; **TM**: lot témoin malade ;

- **Groupe 1**:lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

BAM:lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis*BB-12 ; **LRM**: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM**:lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-**Groupe 2** : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines:

BAM+: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis*BB-12 ; **LRM+**:lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM+**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-74

➤ **Glycémie à jeun « GLU »**

Une augmentation significative de la glycémie à jeun a été enregistrée dans le temps ($P < 0,001$) (**Figure 40A**). De plus, un effet groupe a été constaté pour les huit lots de l'expérimentation ($P < 0,001$) (**Figure 40B**) et l'interaction Groupe x Temps est significative ($P < 0,001$), (**Tableau 17**) (**Figure 40D**).

La comparaison des huit lots par le test de Tukey, a montré que le TS a présenté une glycémie inférieure à celle du TM ($P < 0,001$) et ce dernier a des valeurs significativement plus élevées que celles des lots des deux groupes ($P < 0,001$).

D'autre part, seuls les deux lots, BAM et BAM+ ont montré des valeurs significativement plus élevées que celles du TS ($P < 0,001$).

Le lot SBM a montré la meilleure valeur parmi les 5 lots des deux groupes traités ($P < 0,05$) et n'a enregistré aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (**Tableau18**).

Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux sexes ($P > 0,05$) (**Figure40C**) et entre les différentes interactions, Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ($P > 0,05$) (**Tableau 17**).

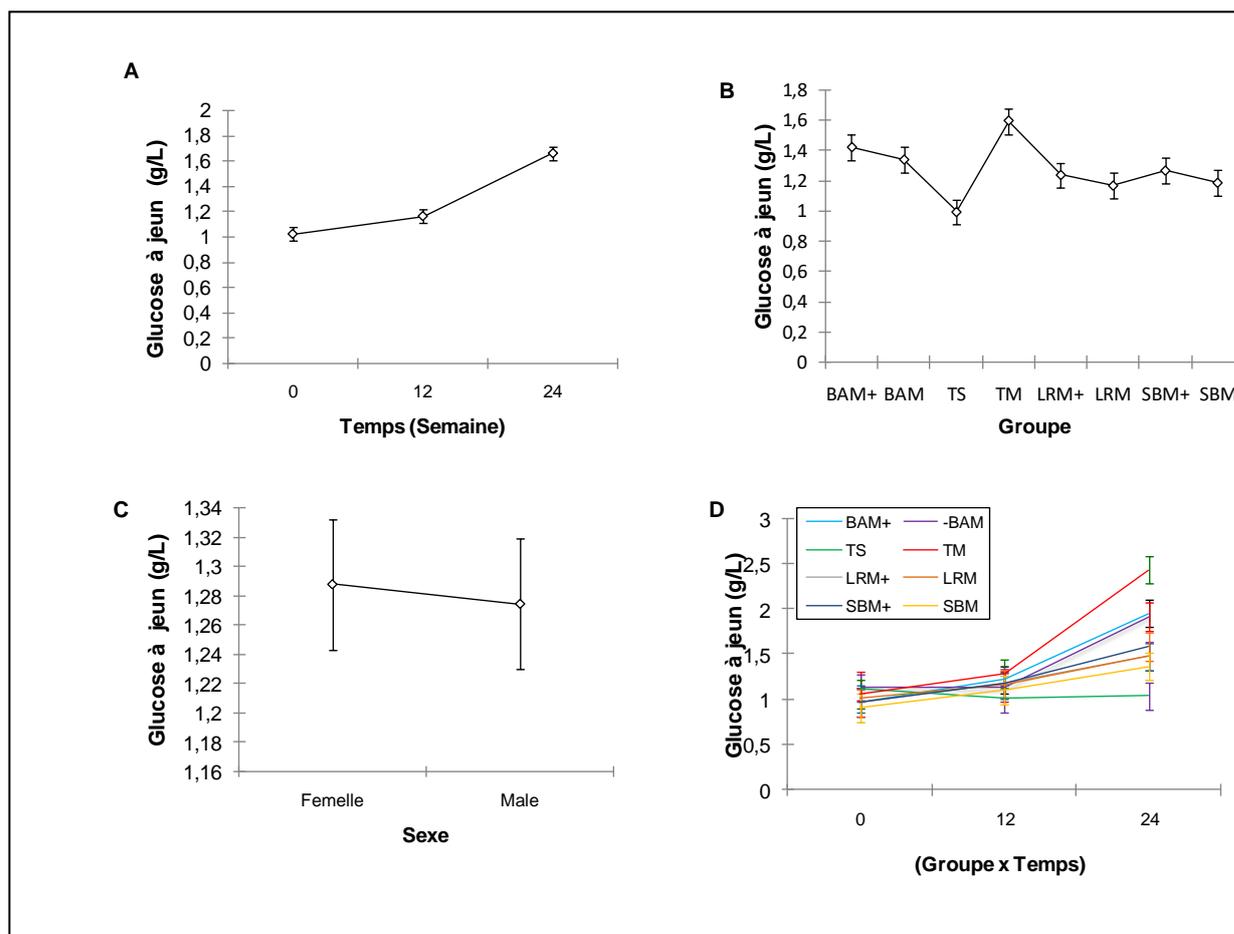


Figure 40: Variations du taux de glucose à jeun (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

➤ **Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale « HGPO »**

La figure 41, montre une augmentation significative durant la période de l'expérimentation à J0, S12 et S24, des valeurs de glucose aux différents temps de prélèvements (0min, 30 min, 60min, 90 min, 120 min et 180min) ($P < 0,001$), (**Tableau17**) (**Figure 41**). De même, un effet groupe pour les différents temps de prélèvements ($P < 0,001$) et l'interaction Groupe x temps sont significatifs ($P < 0,001$) (**Tableau17**).

Le test de Tukey a montré que les valeurs de la glycémie du lot TS au cours de ce test sont plus faibles que celles du TM ($P < 0,001$). De même, la comparaison entre le TM et les six lots des deux groupes traités par les probiotiques a révélé une différence significative ($P < 0,001$), à l'exception des lots BAM+ ($P > 0,05$) et SBM+, qui ne semblent pas différents du TM, à 30min et à 60 min ($P > 0,05$).

Ainsi, le SBM a enregistré la meilleure courbe de l'HGPO parmi les lots du groupe 1 ($P < 0,05$). Dans le groupe 2, dans l'ensemble, le LRM+ a présenté la meilleure courbe

d'HGPO ($P < 0,05$), mais des différences significatives avec le TS à 90min, 120min et 180min, ont été observées ($P < 0,05$). Donc, parmi les lots des deux groupes, le SBM est le meilleur quant à l'HGPO ($P < 0,05$) et, est le seul lot qui n'a pas présenté de différences significatives à tous les temps du test HGPO avec le TS ($P > 0,05$) (**Tableau 18**).

L'effet sexe a été significatif pour la glycémie à 30min, 60min, 90min, 120 min et 180min ($P < 0,05$), ainsi que pour l'interaction Groupe x Sexe à 120 min et 180 min ($P < 0,01$). Pour les autres interactions étudiées, il n'existe aucune différence significative ($P > 0,05$) (**Tableau 17**).

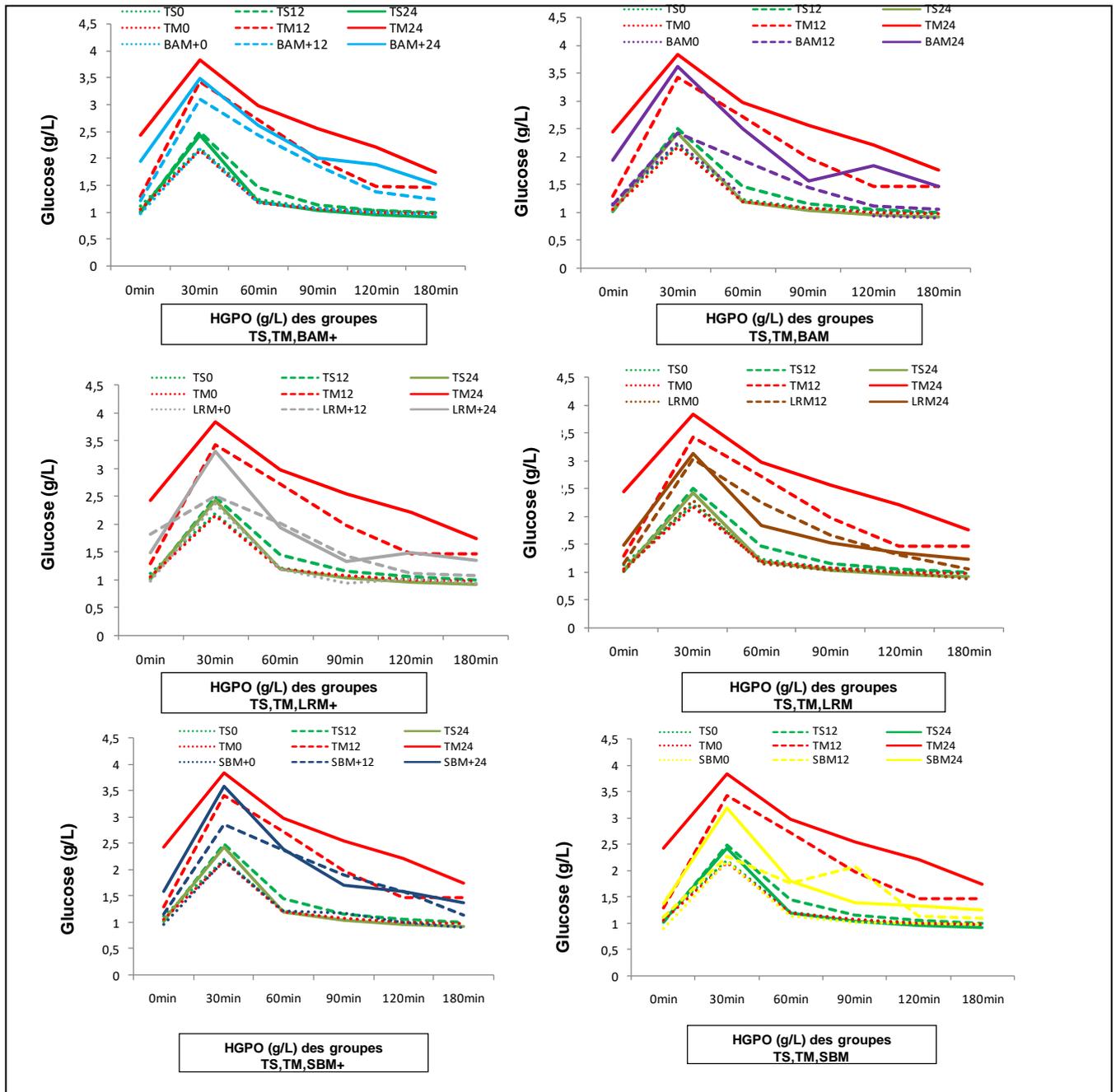


Figure 41 : Variations des niveaux de la glycémie après le test de l’HGPO chez les huit lots de lapins (g/L)

➤ **Hémoglobine glyquée (HbA1c)**

Une grande augmentation significative de l'HbA1c a été enregistrée lors de la 24^{ème} semaine de l'expérimentation ($P<0,001$). Aussi, une différence significative a été notée, entre les huitlots ($P<0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P<0,001$), (**Tableau 17**)(**Figure 42A,B,D**).

La comparaison entre les paires formées par les huit lots a indiqué des différences significatives entre le TM et le TS ($P<0,001$) et le TM et les autres lots des deux groupes, traités par les probiotiques ($P<0,001$).

En outre, les valeurs du TS sont significativement inférieures à celles des lots des deux groupes supplémentés ($P<0,001$), à l'exception du SBM+ et du BAM ($P>0,05$) (**Tableau 18**). Dans le Groupe 1, le BAM a montré la valeur la plus faible ($P<0,05$) et le SBM+ a enregistré la valeur la plus faible dans le Groupe 2 ($P<0,05$).

Cependant, le SBM+ a montré les meilleurs résultats parmi les lots des deux groupes traités($P<0,05$) (**Tableau 18**).

L'effet sexe (**Figure 42C**) et les interactions Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et groupe x sexe x Temps ne sont pas significatifs ($P>0,05$) (**Tableau 17**).

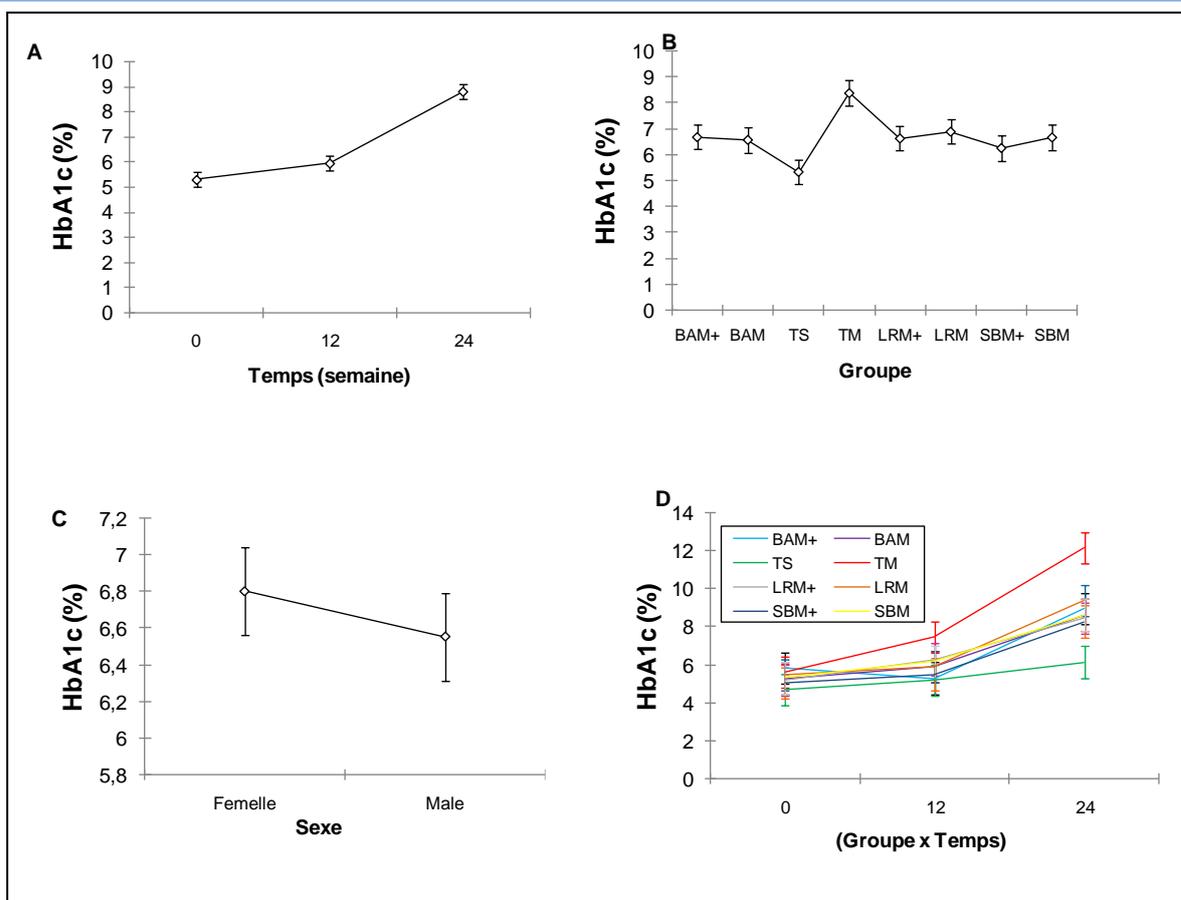


Figure 42: Variations du taux de l'hémoglobine glyquée (%)

A) Dans le temps; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe; D) Interaction Groupe x Temps

Les résultats observés dans la présente étude, montrent une amélioration des trois paramètres pour le diagnostic d'un diabète de type 2, dont la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée et le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, chez les deux groupes traités par les probiotiques comparés au témoin malade (TM) ($P < 0,001$). Ainsi, le lot SBM a présenté les meilleures valeurs de la glycémie à jeun et du test d'HGPO parmi tous les lots traités et le lot SBM+ a fourni le pourcentage idéal de l'HbA1c comparé aux autres lots traités. De même, ces deux lots ont marqué des valeurs statistiquement non différentes de celles du témoin sain.

Bien qu'il existe peu de données sur les valeurs de la glycémie à jeun chez les lapins de la souche ITELV2006, les valeurs de la glycémie obtenues dans notre étude après 24 semaines d'induction, TS : 1,04g/L vs TM : 2,46 g/L vs SBM : 1,37g/L, sont des valeurs qui rentrent dans les normes, comparées aux valeurs de références déterminées par **Burnett et al. (2011)** et qui varient entre 0,75g/L et 1,50g/L. Par contre, le pourcentage de l'HbA1C a été significativement réduit pour le lot SBM+ : 7,25%, par rapport aux lots

TM:12,11 % et TS : 5,66%, mais il réside élevé par rapport aux données bibliographiques (<6%) (Miedema, 2005).

Dans l'ensemble, la prise des probiotiques que ce soit à 5 semaines ou bien à 13 semaines d'âge, pourrait minimiser les effets d'une consommation chronique d'un régime diabétogène en particulier suite à un traitement par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. En effet, l'amélioration de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c}, après un traitement par les probiotiques, a été rapporté dans de nombreuses études (Naito et al., 2011; Barssotti et al., 2021; Manaeret al., 2021).

D'autre part, l'effet hypoglycémiant de la levure utilisée dans cette étude, a été rapporté par Barssotti et al. (2021) qui ont administré, 0.5×10^8 /mL de *Saccharomyces boulardii*, pendant 8 semaines à des souris diabétiques, après induction du diabète par injection de 150 mg/kg de streptozotocine. Le groupe traité a présenté une réduction significative ($P < 0.01$) de 30 % de la glycémie par rapport au groupe témoin ($251,9 \pm 36,40$ mg/dl vs $362,9 \pm 21,26$ mg/dl). Aussi, des souris nourries avec un régime riche en lipides et soumises à un traitement par 10^7 ufc/mL de *Lactobacillus casei* souche Shirota YIT 9029 (LcS), pendant 4 semaines, ont présenté une amélioration des trois paramètres étudiés, par rapport au groupe témoin (Naito et al., 2011). Ces résultats sont également similaires à ceux obtenus par Manaeret al. (2021), qui ont rapporté que les souris diabétiques, modifiées génétiquement (souris *db/db*) et traitées pendant 6 semaines, par 4 *Lactobacillus* (*L.kefiranofaciens*, *L.plantarum*, *L.helveticus*, *L.lactis*) et un saccharomycetes (*Issatchenkia orientalis*), isolés du lait de chamelle, ont présenté à la fin de leur expérimentation, une diminution significative de la glycémie à jeun ($P < 0.01$), de l'HbA_{1c} ($P < 0.05$) et une amélioration des résultats du test d'HGPO à différents temps (30min, 60min, 90 min, 120 min et 180 min) ($P < 0.05$), par rapport au groupe témoin malade.

Amaret al. (2011) ont cherché à trouver le mécanisme d'action des probiotiques chez des souris diabétiques après une induction, par un régime riche en lipides. Ils ont ainsi découvert que ce régime diabétogène induit chez les souris une inflammation au niveau de tissu adipeux mésentérique (translocation par des bactéries à gram négatif), avant l'apparition du diabète. Dans cette même étude, un traitement de six semaines avec 10^9 ufc/jour de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420, a donné une amélioration de l'état inflammatoire du tissu adipeux ainsi qu'une réduction de la glycémie à différents temps du test HGPO, comparé au lot témoin ($P < 0,05$).

En outre, la diminution de la glycémie par les probiotiques peut être liée à la capacité de ces derniers à diminuer le stress oxydatif au niveau hépatique et à améliorer la production

d'insuline par les cellules béta du pancréas, particulièrement pour *S. boulardii*, qui présente une forte activité antioxydante et un pouvoir réducteur qui a déjà été rapporté par **Datta et al. (2017)**.

Les résultats de l'HGPO et de l'HbA1c confirment le rôle des probiotiques dans l'amélioration du métabolisme glucidique chez les lapins ayant développé un état de prédiabète suite à une alimentation enrichie par le saccharose et les lipides (**Braga & Panteghini, 2013**). De plus, la réalisation de l'HGPO est considérée comme un test dynamique de choix pour évaluer l'intolérance au glucose. Ainsi, dans notre étude, la réponse de la physiologie lors du bolus de glucose, a montré que les lots ayant consommé le régime d'induction du diabète, ont développé des perturbations dans les courbes de l'HGPO. Néanmoins, les taux de la glycémie à différents temps du test, n'augmentent pas de la même intensité que ceux du TM. Aussi, il a été noté que ces lots ont des taux de glycémie inférieurs à ceux du TM à 12 semaines et à différent temps du test de l'HGPO. De plus, le groupe SBM a la courbe optimale, comparé aux autres groupes traités et où le retour à la glycémie de base a été enregistré entre 60 minutes et 90 minutes. Donc, la consommation de cette levure à partir d'un âge précoce pourrait diminuer les dégâts des désordres du métabolisme glucidique.

L'impact positif des probiotiques sur l'intolérance au glucose a été rapporté par plusieurs chercheurs (**Kim et al., 2013; Park et al., 2013**). Une étude réalisée sur des rats nourris avec un régime hyperlipidique, a permis d'examiner l'influence de 10^{11} ufc/mL de la souche d'*Enterococcus faecium* WEFA23, administrée pendant 6 semaines, sur la glycémie et sur la tolérance au glucose et a montré une nette amélioration de ces deux paramètres (**Zhang et al., 2017**). En outre, des études récentes ont décrit la relation entre l'intolérance au glucose, la diminution de la masse fonctionnelle des cellules β et la perte de sensibilité à l'insuline au niveau du pancréas insulino-indépendant et des récepteurs du rein, chez les personnes atteintes de diabète (**Gillardet et al., 2009**). La restauration du poids du pancréas chez les rats nourris avec un régime hyperlipidique, en plus de *Bifidobacterium adolescentis*, peut être liée à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez ces animaux (**Chenet et al., 2012**). Autrement, d'après **Zeng et al. (2019)**, le traitement de rats diabétiques par *Lactobacillus paracasei* NL41, pendant 12 semaines, a entraîné une excellente régulation de la glycémie et une diminution significative de la résistance à l'insuline et des taux d'HbA1c, de glucagon et de leptine.

Selon **Taoet al. (2020)**, les données sur l'influence des probiotiques sur les niveaux de l'HbA1c sont insuffisantes, en les comparant avec celles de la glycémie à jeun et ce paramètre peut refléter précisément le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Ces auteurs ont ainsi supposé que l'effet des probiotiques sur l'amélioration de la résistance à l'insuline in vivo était lié à l'amélioration de la composition du microbiote intestinal et à la réduction de la translocation des lipopolysaccharides dans le sang. De plus, la diminution du glucose à jeun et de l'HbA1c peut résulter de l'amélioration de la résistance à l'insuline.

Parket al. (2015) ont suggéré que l'effet antidiabétique de *Lactobacillus rhamnosus* GG chez les souris db/db est associé à un stress du réticulum endoplasmique atténué et à la suppression de l'activation des macrophages, entraînant une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

D'autre part, un effet sexe a été déterminé pour le taux du glucose plasmatique ($P < 0,05$) à différent temps du test de l'HGPO. Nos résultats ont montré que les femelles présentent des taux relativement supérieurs à ceux des mâles. Ces différences sont la conséquence de l'action des chromosomes sexuels et des hormones spécifiques au sexe, notamment les œstrogènes et la progestérone chez les femelles et les androgènes chez les mâles (**Varlamov et al., 2015**). De même, les mécanismes responsables des différences sexuelles dans la sensibilité à l'insuline ne sont pas encore compris. **Varlamov et al. (2015)** ont rapporté, que la prévalence du diabète de type 2 et de la résistance à l'insuline est plus élevée chez les hommes. Par contre, **Basu et al. (2006)** n'ont rapporté aucune différence significative dans la sécrétion de l'insuline entre les jeunes hommes et les jeunes femmes.

Une interaction Sexe x Groupe ($P < 0,01$) a été enregistrée à 120 min et à 180 min du test de l'HGPO, cette dernière pourrait être liée au dimorphisme sexuel de la composition du microbiote intestinal. Selon **Ahmed & Spence, (2021)**, les hormones sexuelles jouent un rôle important dans la composition et la fonction métabolique du microbiote intestinal et ont donc des effets différentiels sur l'incidence et le phénotype d'un désordre métabolique.

Ainsi, le mécanisme d'action des probiotiques dans la modulation de la population microbienne au niveau de l'intestin est encore mal élucidé car chaque souche paraît avoir son propre mécanisme (**Gomes et al., 2014**).

II.1.1.2. Profil lipidique, Protéines totales, Albumine, Urée, Créatinine

Les résultats obtenus pour le Cholestérol total, l'HDL, LDL, les Triglycérides, les Protéines totales, l'albumine, l'urée et la créatinine sont présentés dans le tableau 19 et la comparaison des moyennes entre les huit lots, selon le test de Tukey est résumée dans le tableau 20.

Tableau 19 : Les paramètres biochimiques des lapins durant l'expérimentation 2

Groupes ³	Lots ³	Paramètres ²	CT(g/L)		HDL(g/L)		LDL (g/L)		TG(g/L)		PT(g/L)		ALB(g/L)		URE(g/L)		CREA(mg/L)		
		Sexe Temps	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Témoins	TS	0	0,60	0,55	0,19	0,19	0,38	0,47	0,35	0,33	54,96	58,79	32,36	33,87	1,92	2,15	17,16	15,48	
		12	0,61	0,68	0,23	0,15	0,30	0,59	0,39	0,37	50,08	76,81	33,72	38,33	2,07	2,14	14,08	15,25	
		24	0,65	0,74	0,31	0,31	0,92	1,01	0,50	0,43	66,38	81,23	36,06	41,42	2,23	2,01	13,89	13,02	
	TM	0	0,62	0,55	0,1	0,19	0,39	0,44	0,52	0,53	48,02	57,24	34,35	32,67	2,30	2,25	14,77	15,88	
		12	1,85	2,21	0,17	0,13	1,74	1,46	3,04	3,07	43,62	46,93	22,73	26,24	4,03	3,95	15,05	19,40	
		24	2,72	3,35	0,11	0,15	2,32	2,41	4,16	5,34	35,48	38,21	12,34	12,37	4,96	3,63	23,98	19,77	
Groupe 1	BAM	0	0,42	0,41	0,35	0,26	0,34	0,23	0,31	0,27	52,34	72,92	36,40	34,41	1,77	2,13	16,04	15,62	
		12	0,92	1,03	0,25	0,33	0,57	0,49	1,78	1,84	50,70	59,26	27,75	29,19	1,88	2,64	12,42	11,68	
		24	1,36	1,65	0,29	0,32	1,26	1,37	3,01	2,74	50,60	51,37	26,08	26,05	1,66	2,56	14,07	16,54	
	LRM	0	0,47	0,44	0,19	0,11	0,24	0,26	0,29	0,25	61,15	53,50	35,06	32,26	2,36	2,00	12,84	12,33	
		12	1,04	0,93	0,23	0,25	0,58	0,65	1,93	1,72	78,02	54,01	33,60	29,88	2,94	2,52	12,90	12,81	
		24	1,36	1,81	0,27	0,31	1,14	1,31	1,83	2,12	44,51	42,68	21,88	22,81	2,72	2,44	15,17	17,05	
	SBM	0	0,39	0,39	0,14	0,20	0,35	0,35	0,25	0,25	90,60	76,79	49,99	41,09	3,67	2,74	14,97	11,69	
		12	0,75	0,86	0,22	0,21	0,46	0,44	1,40	1,45	68,44	63,98	38,08	32,59	2,00	2,14	12,69	12,62	
		24	1,65	1,37	0,28	0,21	1,01	1,13	1,79	1,79	55,67	59,87	30,90	28,83	2,08	2,22	14,37	17,01	
Groupe 2	BAM+	0	0,56	0,56	0,23	0,19	0,44	0,50	0,38	0,33	53,56	60,29	32,03	32,50	2,01	1,98	13,78	18,13	
		12	1,05	1,03	0,21	0,19	0,66	3,12	2,47	2,70	57,52	45,88	23,71	30,80	2,66	2,20	12,06	12,96	
		24	1,79	1,63	0,25	0,27	1,69	1,85	2,88	4,54	44,36	41,79	23,71	22,02	2,37	2,33	18,77	19,18	
	LRM+	0	0,59	0,44	0,14	0,19	0,40	0,51	0,35	0,30	56,13	48,16	31,39	27,77	1,82	1,81	10,58	12,93	
		12	1,00	1,13	0,22	0,22	0,65	0,80	2,03	2,47	57,61	57,61	29,80	30,17	1,93	2,04	12,37	12,85	
		24	1,57	2,05	0,26	0,26	1,43	1,63	2,67	2,73	47,43	43,24	23,04	21,37	2,77	1,95	15,31	18,75	
	SBM+	0	0,54	0,61	0,15	0,18	0,43	0,52	0,55	0,51	61,09	55,27	34,65	35,39	2,05	2,00	14,14	17,19	
		12	1,06	1,15	0,21	0,25	0,72	0,86	2,12	2,17	64,38	85,06	32,62	22,14	2,01	2,13	12,83	11,38	
		24	1,84	1,86	0,23	0,23	1,40	1,49	2,25	2,31	52,74	42,33	23,62	22,14	2,49	2,32	14,96	19,88	
Effets ¹	Groupe (G)	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	
		**	**	*	*	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	
		***	***	**	**	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
		*	*	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
		***	***	**	**	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
		**	**	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns

		GxSxD	Ns							
--	--	-------	----	----	----	----	----	----	----	----

1/Signification: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/CT: Cholestérol Total ;HDL: Lipoprotéines de haute densité ;LDL: Lipoprotéines de faible densité ;TG : Triglycérides ;PT: Protéines totales ;ALB: Albumine;URE : Urée;CREA: Créatinine

3/TS: lot témoin sain ;TM: lot témoin malade.

- **Groupe 1**: lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

BAM: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; **LRM**: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

- **Groupe 2** : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines :

BAM+: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; **LRM+**: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM+**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Tableau 20 : Comparaison des résultats des paramètres biochimiques des huit lots de lapins par le test de Tukey

Paramètres ² Groupe ³	CT (g/L)	HDL (g/L)	LDL (g/L)	TG (g/L)	PT (g/L)	ALB (g/L)	URE (g/L)	CREA (mg/L)
TS vs TM	***	**	**	***	***	***	***	***
TS vs BAM	***	Ns	Ns	**	Ns	Ns	Ns	Ns
TS vs BAM+	***	Ns	*	**	*	Ns	Ns	Ns
TS vs LRM	***	Ns	Ns	*	Ns	**	Ns	Ns
TS vs LRM+	***	Ns	Ns	Ns	*	*	Ns	Ns
TS vs SBM	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
TS vs SBM+	***	Ns	**	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
TM vs BAM	***	**	*	*	*	Ns	***	***
TM vs BAM+	***	*	Ns	Ns	Ns	Ns	***	*
TM vs LRM	***	**	*	*	Ns	Ns	***	***
TM vs LRM+	***	*	Ns	Ns	Ns	Ns	***	***
TM vs SBM	***	*	*	***	***	*	***	***
TM vs SBM+	***	Ns	Ns	**	**	Ns	***	***
BAM vs BAM+	Ns	**	Ns	**	**	Ns	Ns	***
BAM vs LRM	Ns	***	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BAM vs LRM+	Ns	***	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BAM vs SBM	*	***	*	***	*	Ns	Ns	Ns
BAM vs SBM+	Ns	***	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BAM+ vs LRM	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BAM+ vs LRM+	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
BAM+ vs SBM	*	Ns	*	**	**	*	1ns	Ns
BAM+ vs SBM+	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
LRM vs LRM+	Ns	Ns	Ns	*	Ns	Ns	Ns	Ns
LRM vs SBM	*	Ns	*	Ns	*	Ns	Ns	Ns
LRM vs SBM+	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
LRM+ vs SBM	*	Ns	*	**	**	*	Ns	Ns
LRM+ vs SBM+	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
SBM vs SBM+	*	Ns	*	**	**	*	Ns	Ns

1/Signification: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/CT:CholestérolTotal;HDL: Lipoprotéines de haute densité ; LDL : Lipoprotéines de faible densité ;TG : Triglycérides ;PT: Protéines totales;ALB: Albumine ; URE : Urée ; CREA: Créatinine

3/TS:lot témoin sain ; TM: lot témoin malade.

- **Groupe 1**: lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

BAM:lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp.*Lactis* BB-12 ; **LRM**: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM**:lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-**Groupe 2** : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines :

BAM+:lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; **LRM+**:lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus*GG ; **SBM+**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

➤ **Profil lipidique**

❖ *Cholestérol total (CT)*

Une augmentation significative a été décelée, dans le temps ($P < 0,001$), entre les huit lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (**Tableau 19**) (**Figure 43A,B, D**).

Les paires formées par les huit lots ont montré une différence significative entre le TS vs TM ($P < 0,001$). En outre, les lots des deux groupes supplémentés par les probiotiques ont enregistré une diminution significative de la cholestérolémie par rapport au lot TM ($P < 0,001$). Le lot SBM a montré une valeur significativement plus faible comparé au TM et aux 5 autres lots traités par les probiotiques ($P < 0,05$) et c'est le seul lot qui n'a montré aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (**Tableau 20**).

Une différence significative entre les deux sexes ($P < 0,01$) (**Figure 43C**) et pour les interactions, Groupe x Sexe ($P < 0,05$) et Temps x Sexe, a été notée ($P < 0,01$), (**Tableau 19**) (**Figure 43E**). Par contre, l'interaction Groupe x Sexe x Temps n'est pas significative ($P > 0,05$) (**Tableau 19**).

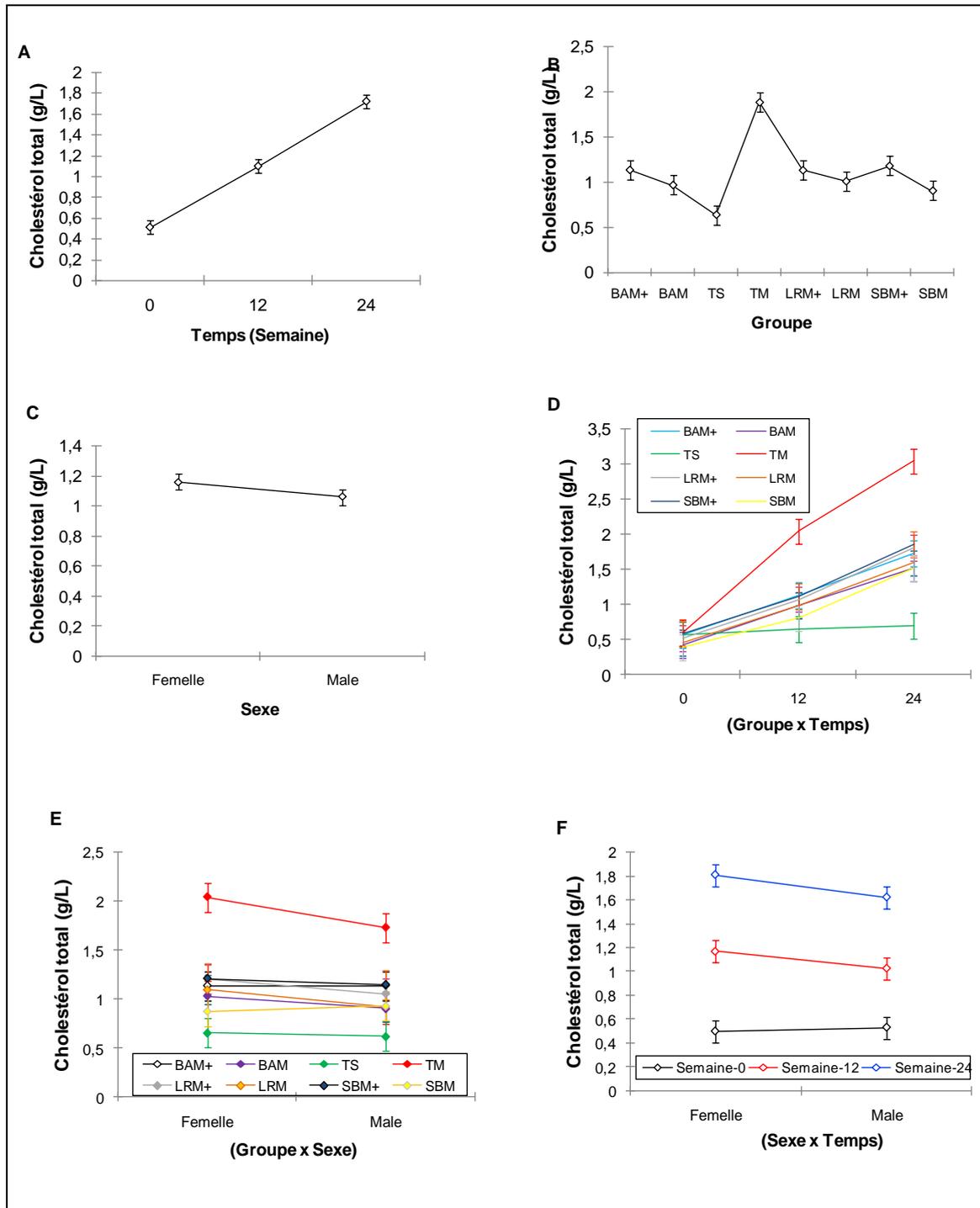


Figure 43: Variations du taux plasmatique du cholestérol total (g/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe ; E) Interaction Sexe x Temps

❖ *Lipoprotéines de haute densité (HDL)*

Une augmentation dans le temps ($P < 0,01$) et une différence significative entre les lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ont été enregistrées ($P < 0,001$), (**Tableau 19**) (**Figure 44 A, B, D**).

Ainsi, les différences significatives sont confirmées par le test de Tukey et montrent des différences entre le TM vs TS ($P < 0,01$). De plus, le TM a des valeurs significativement inférieures à celles des lots des deux groupes supplémentés : Groupe1 ($P < 0,01$) et Groupe 2 ($P < 0,05$), à l'exception du lot SBM+ ($P > 0,05$).

De plus, le BAM a des taux significativement plus élevés, comparés aux 5 autres lots traités par les probiotiques ($P < 0,001$) et n'est pas différent significativement du TS ($P > 0,05$) (**Tableau 20**).

Le sexe a montré un effet significatif ($P < 0,05$), (**Tableau 19**) (**Figure 44C**). En revanche, les interactions Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives (**Tableau 19**).

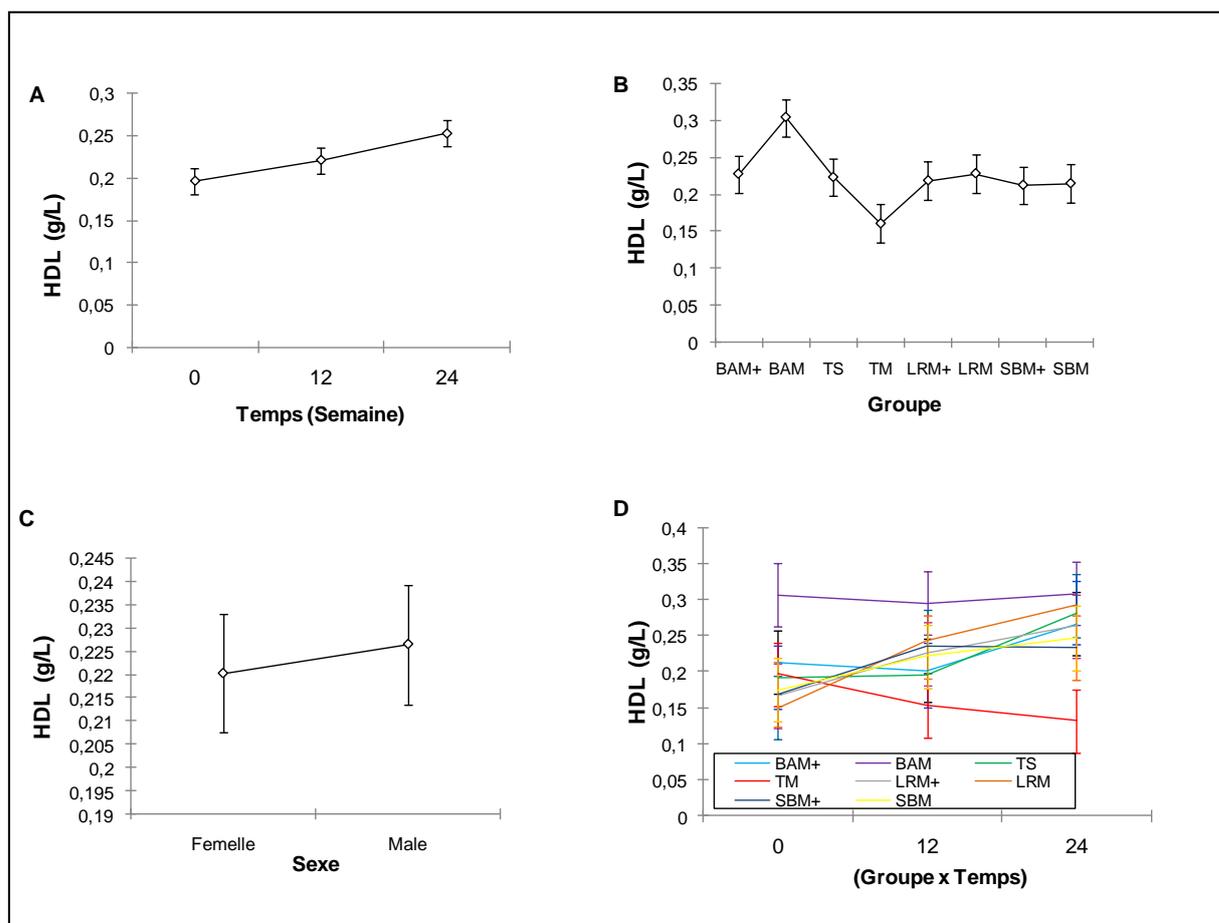


Figure 44: Variations du taux plasmatique de l'HDL (g/L)

A) Dans le temps; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe; D) Interaction Groupe x Temps

❖ Lipoprotéines de faible densité (LDL)

Une augmentation significative a été notée dans le temps ($P < 0,001$). En plus, une différence significative a été observée entre les huit lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (Tableau 19)(Figure 45A,B,D).

En outre, l'étude des différences entre les paires formées par les huit lots a indiqué une différence significative entre le TS vs TM ($P < 0,01$). Aussi, le TM a montré des valeurs significativement plus élevées que celles du groupe 1 ($P < 0,05$), mais aucune différence n'a été constatée pour le Groupe 2 ($P > 0,05$).

Ainsi, le SBM a enregistré la meilleure valeur, comparé aux 5 autres lots traités ($P < 0,05$) et n'a montré aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (Tableau 20).

Aucune différence significative, entre les deux sexes et les trois autres interactions, n'a été observée ($P > 0,05$), (Tableau 19) (Figure 45C).

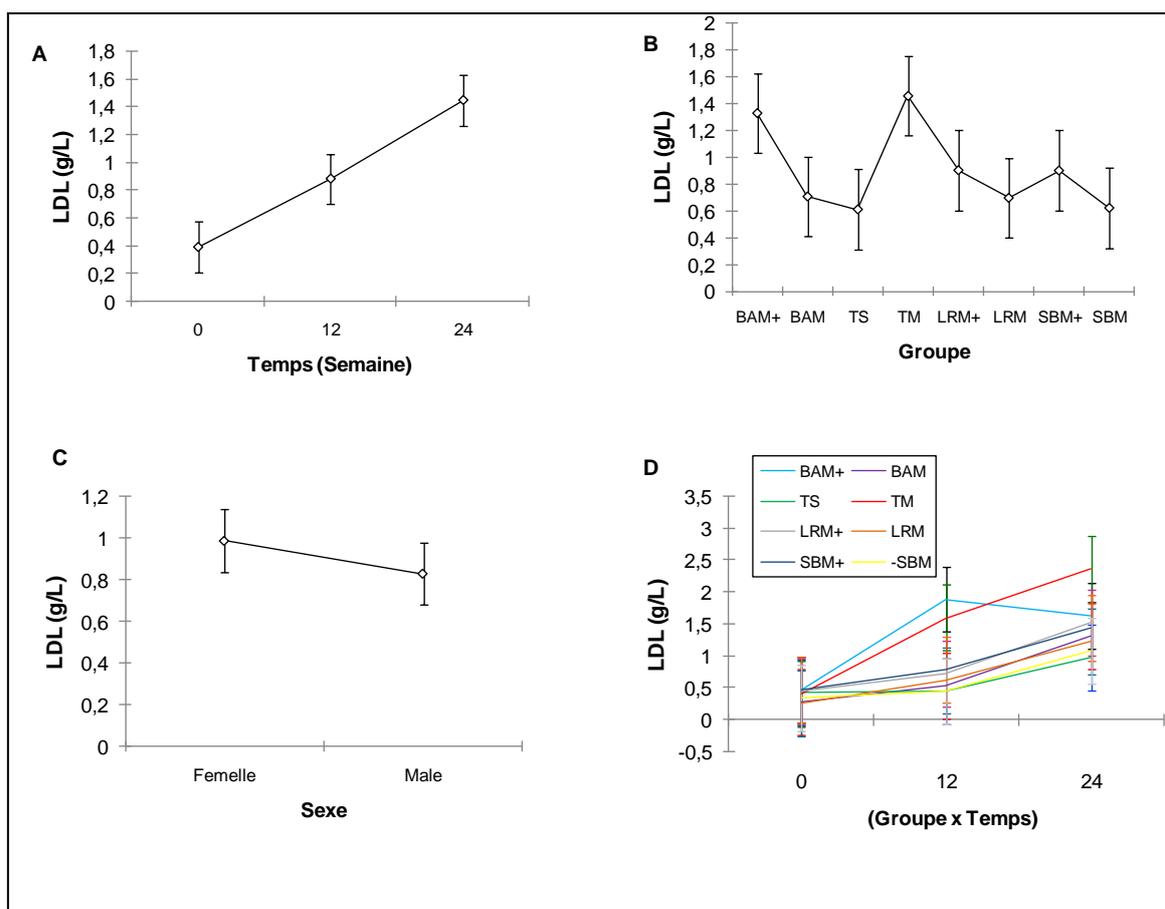


Figure 45: Variations du taux plasmatique de l'LDL (g/L)

A) Dans le temps; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe; D) Interaction Groupe x Temps

❖ Triglycérides (TG)

Une augmentation significative a été enregistrée dans le temps ($P < 0,01$). Les valeurs des triglycérides ont montré une différence significative entre les huit lots ($P < 0,001$), (Tableau 19) (Figure 46A,B).

De plus, le test de Tukey a montré des différences significatives entre le TS et le TM ($P < 0,001$) et ce dernier a montré des taux supérieurs à ceux du Groupe 1 dont le SBM ($P < 0,001$), le BAM et le LRM ($P < 0,05$). En revanche, dans le Groupe 2, seul le SBM+ a des valeurs significativement plus faibles que le TM ($P < 0,01$).

Ainsi, le SBM a montré une valeur significativement plus faible, comparé aux 5 autres lots traités ($P < 0,01$) et n'a présenté aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (Tableau 20).

Par ailleurs, une différence significative a été observée entre les deux sexes ($P<0,05$) (Figure 46C), mais, aucune interaction entre les trois facteurs étudiés n'a été significative ($P>0,05$)(Tableau 19).

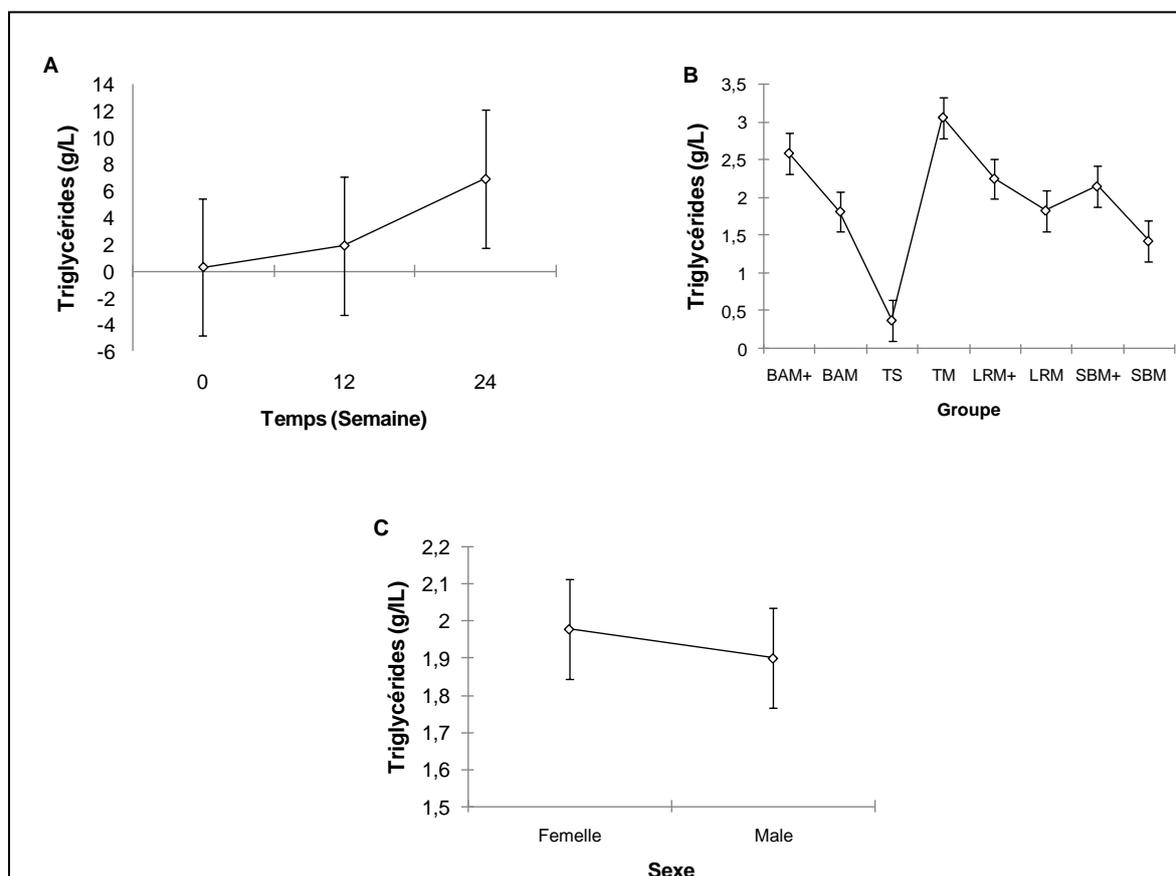


Figure 46: Variations du taux plasmatique des triglycérides (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

Les trois souches de probiotiques étudiées ont montré un effet positif sur l'amélioration des quatre paramètres du profil lipidique, dont la diminution du cholestérol total ($P<0,001$), du LDL ($P<0,001$) et des triglycérides ($P<0,01$) et l'augmentation de l'HDL ($P<0,01$) par rapport au lot témoin malade, après une consommation d'un régime riche en saccharose et en lipides. Le lot supplémenté par la levure *S.bouardii* (SBM) à partir du sevrage (5 semaines d'âge) a enregistré les taux les plus faibles du CT, du LDL ($P<0,05$) et des TG ($P<0,01$), par rapport aux autres lots traités. D'autre part, le lot traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 (BAM) à partir de 5 semaines d'âge, a présenté une nette augmentation de l'HDL, par rapport aux autres lots traités ($P<0,001$).

Par ailleurs, bien que les résultats du cholestérol total et des TG, obtenus respectivement dans le SBM (1,51g/L ; 1,79g/L) ne sont pas significatifs avec le TS (0,69g/L ; 0,49 g/L), ils dépassent les valeurs de références rapportées respectivement par **Flecknell, (2000)** où les valeurs du CT varient entre 0,10-0,80g/L et les valeurs des TG déterminées par **Coulibaly et al. (2007)**, varient entre 0,46-1,56g/L.

En revanche, les valeurs respectives de LDL et de l'HDL chez les deux lots TS (0,96 g/L ; 0,28 g/L) et SBM (1,02g/L; 0,31g/L), ne dépassent pas les valeurs de références chez le lapin (<1,1g/L et >0,1g/L), proposées par **Arias-Mutiset al. (2017)**.

Ainsi, ces souches de probiotiques pourraient avoir un effet préventif qui minimise les complications d'une dyslipidémie suite à une prise d'un régime riche en saccharose et en lipides, lorsqu'elles sont administrées à un âge précoce.

Les études qui s'intéressent à l'utilisation des probiotiques comme une nanobiotechnologie pour traiter et/ou prévenir les désordres métaboliques soit chez l'homme ou bien chez des modèles animaux ont été rapportées par plusieurs auteurs (**Helpenstein et al., 2011; Gøbelet et al., 2012; Bernini et al., 2016; Bouaziz et al., 2021**).

De ce fait, l'amélioration du profil lipidique par les levures a été observée dans une étude menée sur 12 volontaires ayant une hypercholestérolémie et étant traités par $5,6 \times 10^{10}$ de *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* CNCM I-1079, deux fois par jours, pendant 8 semaines. Les auteurs ont constaté que cette souche réduisait significativement les lipoparticules de protéines et les lipoprotéines riches en triglycérides, considérés comme des biomarqueurs d'une atteinte cardiovasculaire (**Ryan et al., 2015**). Selon **Psomas et al. (2003)**, *S. boulardii* peut avoir la capacité de modifier le cholestérol par un mécanisme impliquant son assimilation. De plus, il a été démontré que *S. boulardii* élimine le cholestérol du milieu de culture de laboratoire par assimilation dans les cellules de levure. Par conséquent, il est possible que ce probiotique puisse assimiler le cholestérol intestinal et ensuite modifier le taux du cholestérol sérique. En outre, **El-Shafie et al. (2009)** ont testé l'effet de 3g/100g d'aliment de *Lactobacillus plantarum* NRRL B-4524, utilisé seul ou mélangé avec *Lactobacillus paracasei*, pendant 6 semaines, sur le profil lipidique, dans les régimes de rats ayant reçu une alimentation riche en graisses et en cholestérol. Ils ont constaté que ces souches pourraient réduire la concentration sérique du cholestérol total, des lipides totaux, des triglycérides, de l'LDL-C et une augmentation du HDL-C sérique. Une autre étude menée pendant 4 semaines, a examiné l'impact de la consommation de sept bactéries lactiques dont *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus kefirifaciens*, *Lactobacillus*

helveticus, *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus kefir* et *Lactococcus lactis* et de deux levures constituées de *Saccharomyces unisporus* et de *Issatchenkia orientalis*, toutes isolées d'un fromage fermenté traditionnel, sur des lapins néozélandais ayant reçu avant l'introduction de ces probiotiques, un régime qui induit une athérosclérose (3 % de cholestérol, 0,5 % de taurocholate de sodium, 0,2 % de propylthiouracile, 5 % de saccharose et 10 % de graisse de porc), pendant 12 semaines. Enfin, ces souches ont montré un effet positif en diminuant le CT, les TG, LDLC et en augmentant significativement l'HDL.

En revanche, **Cavallini et al. (2009)** ont enregistré une amélioration des niveaux de l'HDL et n'ont constaté aucun effet sur les valeurs du cholestérol total, chez des lapins supplémentés par 10^8 ufc d'*Enterococcus faecium* CRL, pendant 30 jours. Cette différence dans les résultats pourrait être liée à la courte durée du traitement chez les lapins (30 jours), comparée à celle de notre étude (24 semaines). Aussi, une consommation quotidienne de 2×10^{10} de *Lactobacillus rhamnosus* souche LC705 et de *Propionibacterium freudenreichii* sp *shermanii*, pendant 4 semaines, n'a montré aucun effet significatif sur les taux du CT, des TG, du LDL et de l'HDL, chez des volontaires en bonne santé (**Hatakka et al., 2008**).

Le mécanisme éventuellement impliqué pour améliorer le profil lipidique, fait intervenir la production d'hydrolases des sels biliaires par plusieurs genres, provoquant une déconjugaison des sels biliaires, avec une capacité d'absorption et de recirculation entérohépatique plus faible et une excrétion accrue, en plus d'une demande accrue du cholestérol pour synthétiser de nouvelles molécules, afin de remplacer les pertes. La déconjugaison modifie également la capacité de solubiliser le cholestérol, réduisant ainsi l'absorption. De plus, le cholestérol est incorporé dans les membranes cellulaires lors de la croissance des micro-organismes. Un autre facteur décrit par (**Gilliland et al., 1985; Begley et al., 2006; Ooi & Liang 2010**), consiste en l'inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol et des acides gras par la production d'acides gras à chaîne courte. D'autre part, il a été prouvé que le microbiote intestinal module les niveaux des lipides sériques où les probiotiques, qui sont largement utilisés pour manipuler le microbiote, peuvent réduire l'inflammation intestinale et améliorer ainsi l'intégrité de la barrière intestinale pour réduire les taux plasmatiques de lipides sériques et de même, induire une perte de poids. Sur la base de ces réalisations actuelles, le microbiote intestinal peut être une cible thérapeutique potentielle pour prévenir les désordres métaboliques (**He & Shi 2017**).

De plus, un effet sexe a été enregistré pour le CT ($P < 0,01$), les TG et l'HDL ($P < 0,05$), où les valeurs des femelles sont supérieures à celles des mâles pour le CT et les TG, contrairement à l'HDL qui est plus élevé chez les mâles. **Wranicz et al., (2005)** ont rapporté que les hormones sexuelles ont une étroite corrélation avec le profil lipidique et ils ont constaté que les mâles sont prédisposés à développer les maladies cardiovasculaires. En outre, une enquête réalisée par **Pradhan, (2014)**, a défini le sexe comme un facteur de variation lors du diagnostic du syndrome métabolique, où les jeunes femmes ont présenté une augmentation des taux des triglycérides (TG), un faible taux d'HDL et une augmentation de la circonférence abdominale. Cependant, pour les jeunes hommes, il s'agissait plutôt d'une augmentation des TG, d'un faible taux d'HDL et d'une hypertension. D'autre part, **Lee et al. (2008)** ont rapporté que le taux du cholestérol total est étroitement lié aux hormones sexuelles des rats mâles ayant subi une gonadectomie et nourris avec un régime hyper-cholestérolémique, après un traitement par la testostérone. Ces animaux ont présenté une diminution de 23% de la cholestérolémie. Par ailleurs, **Bouaziz et al. (2021)** ont constaté que le sexe n'a pas un effet significatif sur le profil lipidique des lapins ITEL V2006 après une induction de l'obésité.

Pour l'interaction Groupe x Sexe ($P < 0,05$), notée pour le cholestérol total, la plupart des études antérieures portant sur l'influence des probiotiques sur les valeurs des paramètres biochimiques, n'ont pas pris en considération ce facteur important (sexe) dans l'interprétation des résultats. Quelques études sur des modèles murins ont montré une interaction entre le sexe et le type d'alimentation (**Bolnick et al., 2014; Orget al., 2016; Bridgewater et al., 2017**). Ainsi, **Bolnick et al. (2014)** ont constaté que chez les souris mâles, *Lactobacillus*, *Alistipes*, *Lachnospiraceae* et *Clostridium* étaient plus abondants lors d'un régime riche en graisses comparé à un régime standard, tandis que chez les femelles, ces genres étaient moins abondants avec un régime riche en graisses. Aussi, **Baars et al. (2018)** ont rapporté une interaction entre le métabolisme lipidique, la composition du microbiote intestinal et le sexe. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que le régime alimentaire peut avoir des effets divergents sur le microbiome intestinal en fonction du sexe et donc l'effet des probiotiques pourrait interagir avec ce facteur.

➤ **Protéines totales (PT)**

Une diminution significative a été observée dans le temps ($P < 0,001$), entre les différents lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (**Tableau 19**) (**Figure 47 A, B, D**).

En outre, la comparaison entre les huit lots avec le test de Tukey, a révélé une différence significative entre le TM et le TS ($P < 0,001$) et entre le TM et les deux lots BAM ($P < 0,05$) et SBM ($P < 0,001$) du Groupe 1. Pour le Groupe 2, seul le lot SBM+ a des concentrations supérieures à celles du TM ($P < 0,01$).

De plus, les taux du TS sont plus élevés que ceux des deux lots BAM+ et LRM+, du groupe 2 ($P < 0,05$).

De ce fait, le lot SBM a enregistré la meilleure valeur des PT, parmi les lots traités par les probiotiques et ne présente aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (**Tableau 20**).

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été enregistrée, entre les deux sexes et les interactions Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ($P > 0,05$), (**Tableau 19**) (**Figure 47C**).

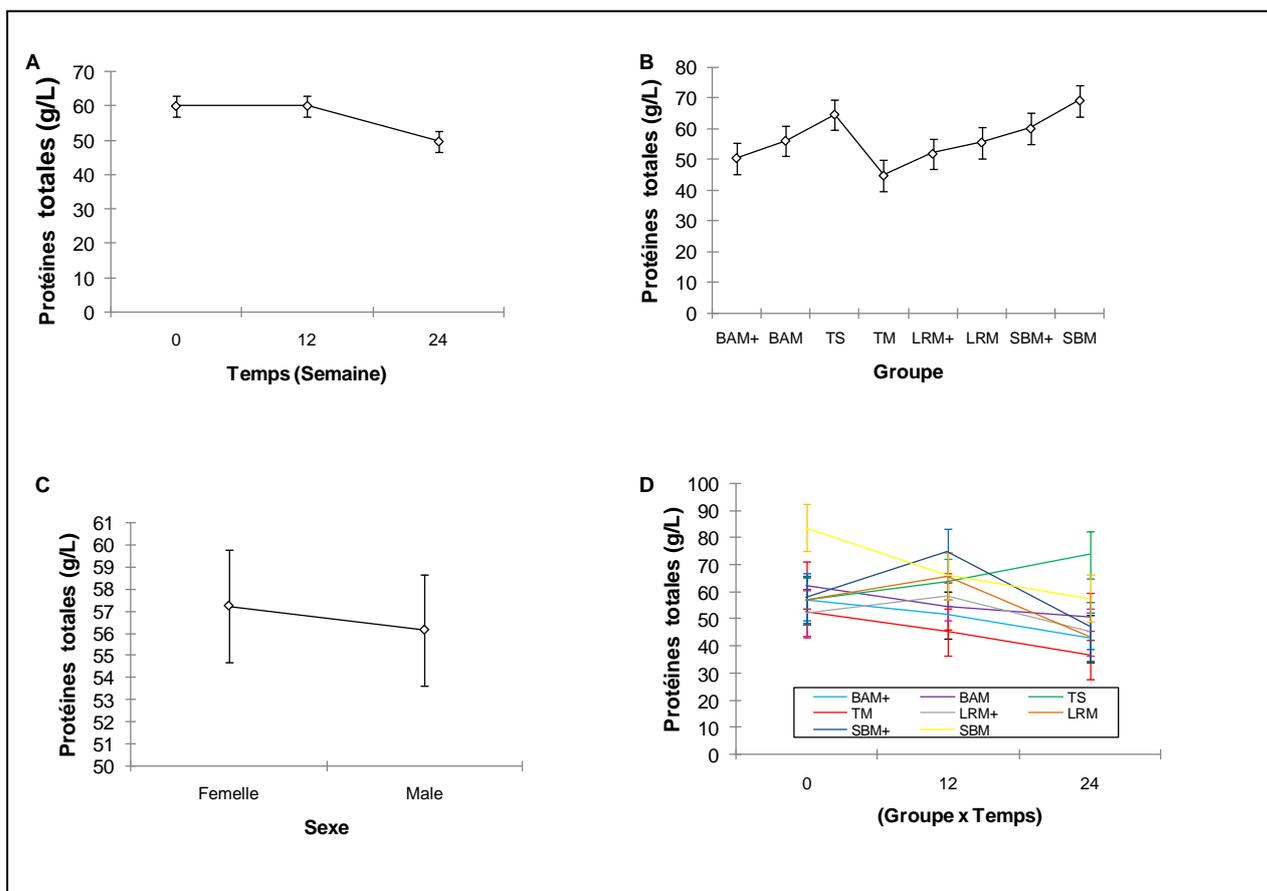


Figure 47: Variations du taux plasmatique des protéines totales (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

➤ Albumine (ALB)

Une diminution significative a été observée à différents temps de l'expérimentation ($P < 0,001$), entre les groupes ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (Tableau 19)(Figure 48 A, B, D).

De plus, le test de Tukey a montré des différences significatives entre le TM et le TS ($P < 0,001$) et entre le TM et le SBM ($P < 0,05$). Les valeurs du TS sont plus élevées que celles du LRM+ ($P < 0,01$) et du LRM ($P < 0,05$).

Ainsi, le SBM a enregistré la meilleure valeur parmi les lots ayant reçu les probiotiques et n'a montré aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (Tableau 20). De même, aucune différence significative n'a été décelée entre les deux sexes et pour les interactions étudiées ($P > 0,05$), (Tableau 19) (Figure 48C).

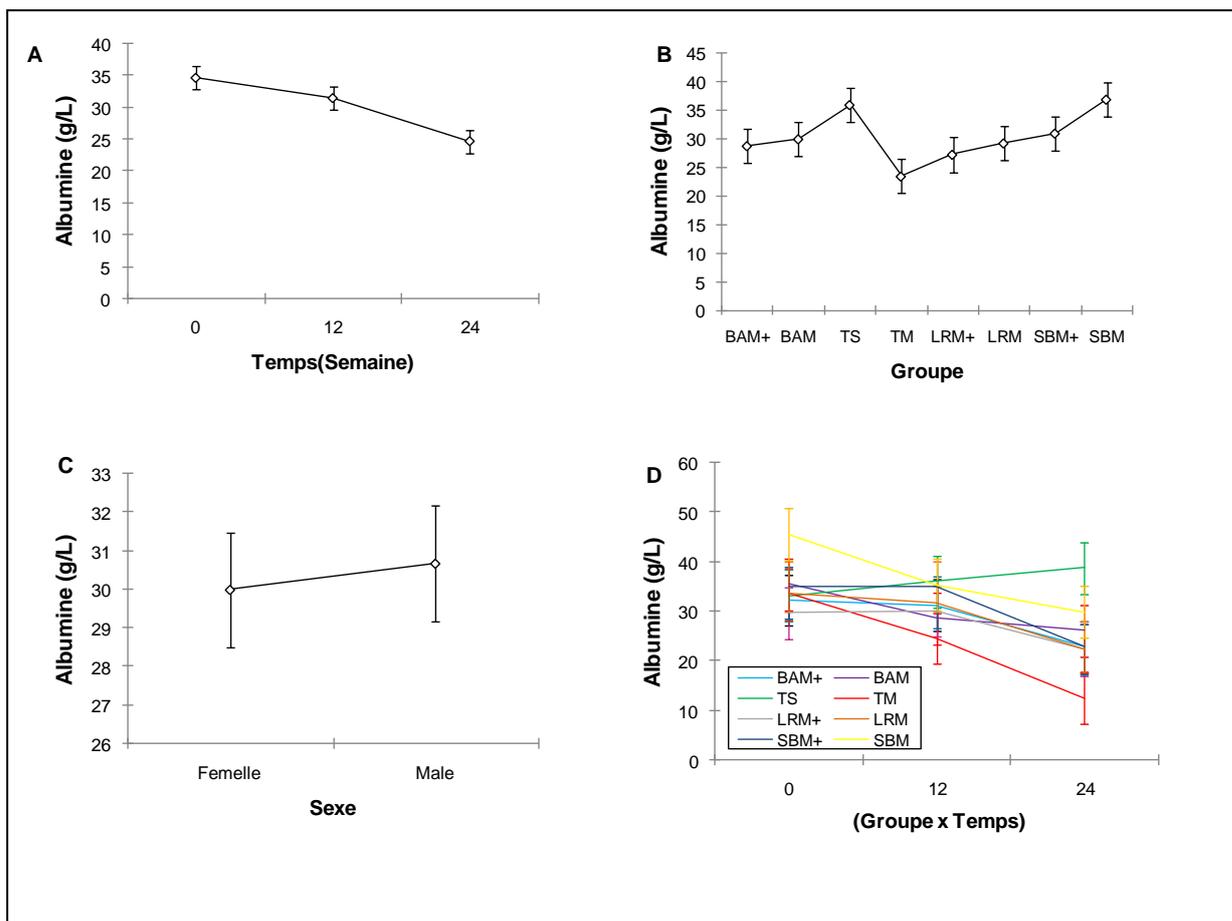


Figure 48: Variations du taux plasmatique de l'albumine (g/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

Bien que tous les lots ayant subi une induction, aient présenté une réduction des taux de ces deux paramètres à la fin de l'expérimentation, les lots traités par les probiotiques ont présenté des concentrations supérieures à celles du TM, qui a montré une diminution durant les 24 semaines de l'expérimentation. Le lot SBM a présenté les meilleures valeurs des protéines totales ($P < 0,01$) et de l'albumine ($P < 0,05$), parmi les deux groupes traités.

Ainsi, les valeurs respectives des protéines totales et de l'albumine des lots SBM (57,77g/L ; 29,86g/L) et TS (73,81g/L ; 38,74g/L) sont supérieures à celles du TM (36,84 g/L ; 12,36g/L) et sont dans les normes de références rapportées respectivement (45-122g/L ; 27-43g/L) par Özkan et al. (2012).

L'étude de ces deux paramètres est importante dans le diagnostic et le suivi de certaines maladies telles que l'insuffisance hépatique et les maladies rénales chez les patients atteints du diabète et du syndrome métabolique (Mutanei, 2018).

Nakagawa et al. (1996) ont rapporté que l'hypoprotéinémie pourrait être associée à des complications rénales d'un diabète. Ainsi, le traitement par les probiotiques, particulièrement par *S.bouardii*, paraît être efficace pour prévenir contre l'hypoprotéinémie et l'hypoalbuminémie, suite à l'induction d'un diabète de type 2, par une alimentation hyperlipidique et riche en saccharose.

L'effet bénéfique des probiotiques dans la restauration des taux de ces deux paramètres a été rapporté par Kapar & Ciftci, (2020), où le traitement des rats par 2×10^8 ufc/mL/jour de *Lactobacillus acidophilus*, pendant 4 semaines, a permis de constater une stabilisation des taux de ces deux paramètres suite à une induction d'un état de prédiabète par un régime riche en fructose. De plus, des rats ayant consommé un régime riche en fructose et traités par *Lactobacillus plantarum* 1×10^9 ufc/mL, pendant 6 semaines ont montré une diminution de l'albuminémie et une augmentation de la protéinémie, par contre un autre lot traité par *Lactobacillus helveticus* a montré une stabilisation des taux de ces deux paramètres (Korkmaz et al., 2019). D'autre part, Osman et al. (2021) ont rapporté que la supplémentation par 10^8 ufc/mL de *Lactobacillus paracasei*, pendant 9 semaines, a affiché des effets bénéfiques sur les taux des protéines totales, chez des rats ayant consommé un régime riche en saccharose et en lipides. Par contre, aucun effet significatif n'a été décelé pour l'albumine.

➤ Urée (URE)

Les résultats de cette étude ont montré une augmentation significative dans le temps ($P < 0,001$) et une différence significative entre les lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (Tableau 19)(Figure 49 A,B, D).

Le test Tukey a confirmé une augmentation significative des valeurs du TM vs TS ($P < 0,001$) et du TM vs les deux groupes traités ($P < 0,001$).

Les lots des deux groupes traités par les probiotiques ne sont pas différents significativement entre eux ($P > 0,05$) et ne présentent aucune différence significative avec le TS ($P > 0,05$) (Tableau 20).

Une différence significative a été observée entre les deux sexes ($P < 0,05$) (**Figure 49C**), mais, les interactions Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 19**).

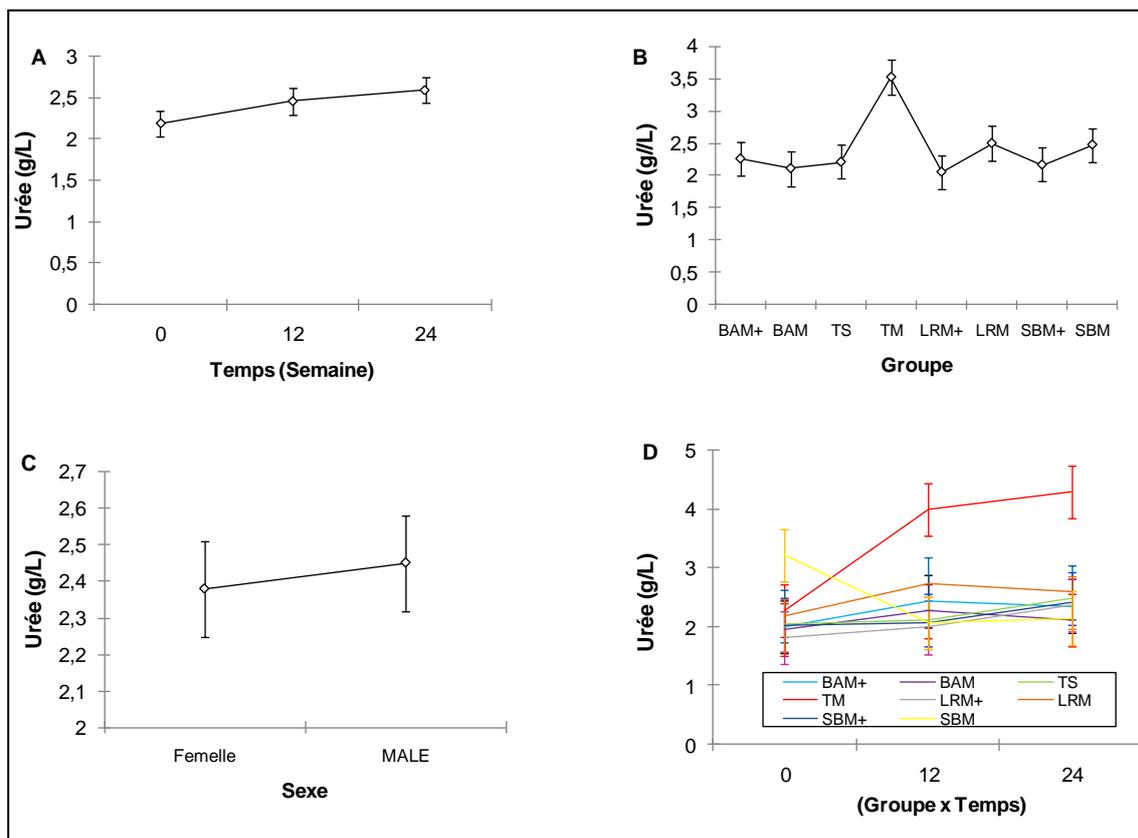


Figure 49: Variations du taux plasmatique de l'urée (g/L)

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

➤ Créatinine (CREA)

Une différence significative dans le temps a été décelée, avec une légère diminution à la 12^{ème} semaine puis une augmentation à la 24^{ème} semaine ($P < 0,001$) (**Figure 50A**). De plus, un effet groupe a été observé entre les huit lots ($P < 0,01$), (**Tableau 19**) (**Figure 50B**).

Ainsi, le TM a des valeurs plus élevées que celles du TS ($P < 0,001$) et a montré une différence significative avec tous les lots du groupe 1 ($P < 0,001$) et tous les lots du groupe 2, dont le LRM+, SBM+ ($P < 0,001$) et BAM+ ($P < 0,05$).

Il n'existe pas de différences significatives entre tous les lots des deux groupes traités par les probiotiques ($P > 0,05$) et aussi entre ces derniers et le TS ($P > 0,05$) (**Tableau 20**).

Aussi, la différence entre les deux sexes et les interactions des trois facteurs; groupe, sexe et temps ne sont significatives ($P>0,05$), (Tableau 19) (Figure 50C).

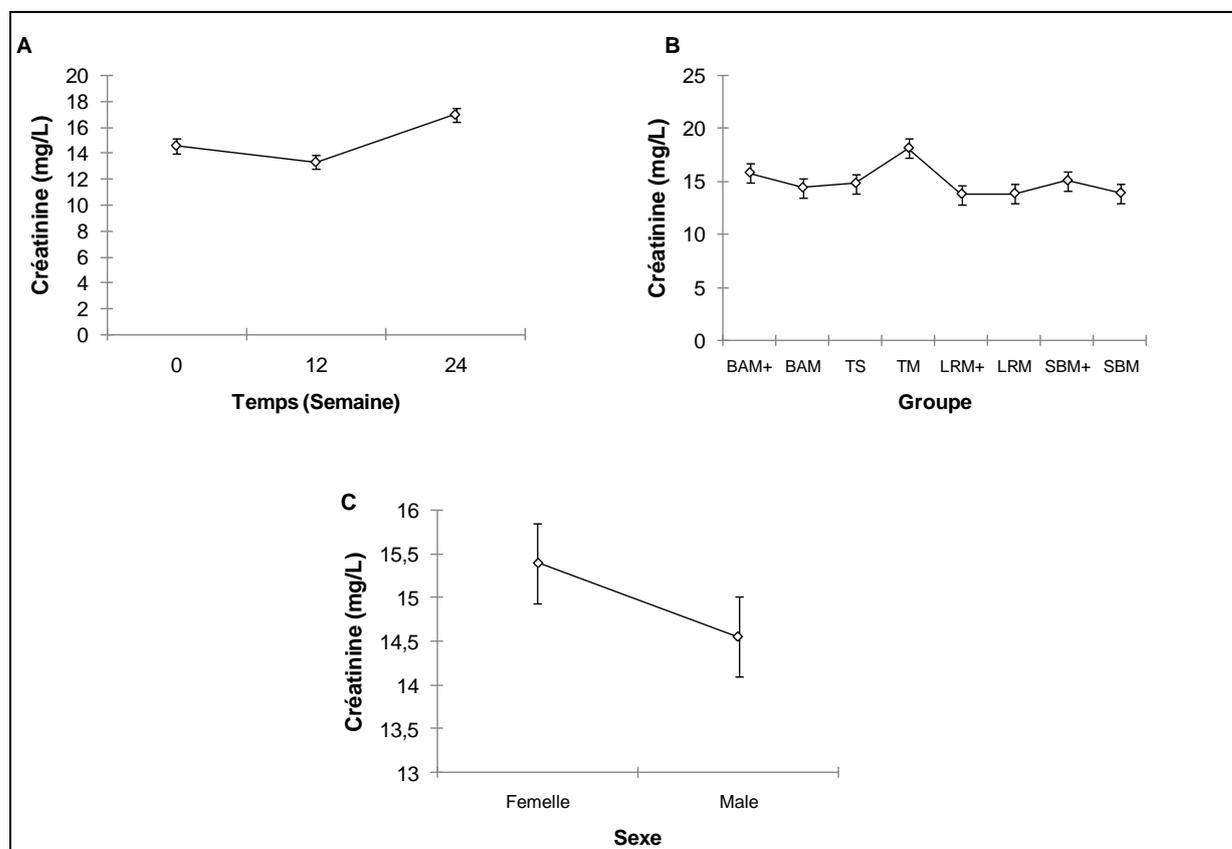


Figure 50: Variations du taux plasmatique de la créatinine (mg/L)
A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

L'effet du traitement par les probiotiques a été significatif pour l'urée ($P<0,001$) et pour la créatinine ($P<0,01$) dans les deux groupes ayant reçu les probiotiques. Ces derniers ont montré une amélioration des valeurs, qui étaient inférieures à celles du TM et relativement proches de celles du TS. En outre, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les six lots ayant reçu les probiotiques.

La comparaison de nos résultats avec les valeurs de références de l'urée (0,56-1,54g/L) proposées par **Flecknell, (2000)**, a montré que toutes les valeurs sont supérieures aux normes y compris le témoin sain. Néanmoins, le TM (4,29g/L) a montré une valeur deux fois plus élevée que celle du TS (2,12g/L). Cette différence pourrait être liée soit à la différence de la teneur en protéines de l'aliment distribué dans les deux études, ou bien à la race utilisée.

Concernant la créatininémie, les valeurs enregistrées dans notre étude sont conformes aux valeurs de référence (8-18mg/L) rapportées par **Coulibaly et al. (2007)**.

L'amélioration des taux sériques de ces deux paramètres après une supplémentation par les probiotiques pourrait avoir un impact positif pour prévenir ou minimiser certaines complications du diabète, sur les reins. Cette influence bénéfique sur les valeurs de ces paramètres a été rapportée par (Alatriste et al., 2014; Ayyat et al., 2018; Korkmaz et al., 2019). Ainsi, une étude récente a testé l'effet de deux souches de probiotiques avec des doses de 1×10^9 ufc/mL de *Lactobacillus plantarum* et de *Lactobacillus helveticus*, pendant 6 semaines, chez des rats ayant consommé un régime riche en fructose et a montré une diminution significative des taux plasmatiques de ces deux métabolites (Korkmaz et al., 2019). Une autre étude, a montré une diminution significative ($P < 0,05$), de l'urémie et de la créatininémie, après un traitement par 0,1 mL d'une suspension de *Lactobacillus plantarum* Bj 0021, pendant 14 jours, chez des rats ayant subi une induction d'une atteinte rénale par un insecticide « Endosulfane », comparés au témoin malade (Bouhafs et al., 2015). En revanche, le traitement des lapins obèses par 10^9 /mL de *Bifidobacterium animalis* subsp. BB-12 et *Lactobacillus plantarum* 299v, pendant 30 jours n'a montré aucune différence significative entre les lapins obèses témoins et les autres traités par ces deux souches (Bouaziz et al., 2021). Cette variabilité dans les résultats pourrait être due à la durée du traitement relativement courte (30 jours), par rapport à 24 semaines dans notre étude.

L'augmentation de l'urémie et de la créatininémie a été rapportée par Wang et al. (2010), chez des lapins ayant reçu une induction du diabète de type 2 par 100 mg/kg d'alloxane, provoquant une hyperglycémie et une résistance à l'insuline. En outre, nos résultats sont en accord avec ceux de Bouaziz et al. (2021), qui ont observé une augmentation de la créatininémie suite à une induction de l'obésité chez des lapins de la lignée synthétique, par un régime Cafétéria pendant 14 semaines.

D'autre part, l'augmentation des taux sériques de ces deux constantes est considérée comme un signe d'une atteinte rénale. En revanche, Arias-Mutiset al., (2017) ont observé une réduction dans les taux de ces deux paramètres après la consommation d'un régime riche en saccharose et en lipides. Cette diminution a été justifiée par la teneur faible en protéines dans le régime des lapins.

II.1.1.3. ALAT, ASAT, Rapport ASA/ALAT, PAL et GGT

Les résultats obtenus pour l'ALAT, l'ASAT, le Rapport ASA/ALAT, la PAL et la GGT, sont présentés dans le tableau 21 et la comparaison des moyennes de ces paramètres, entre les huit lots selon le test de Tukey, est résumée dans le tableau 2

Tableau 21: Valeurs de quelques enzymes des lapins dans l'expérimentation 2

Groupes ³	Lots ³	Paramètre ²	ALAT (UI/L)		ASAT (UI/L)		ASAT/ALAT		PAL (UI/L)		GGT (UI/L)	
		Sexe Temps	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Témoins	TS	0	52,56	53,02	36,62	33,29	0,82	0,65	150,00	122,66	4,89	4,78
		12	51,06	47,70	45,75	54,16	0,88	1,83	105,33	124,66	5,73	5,76
		24	42,20	85,80	40,96	26,98	1,09	0,46	85,33	77,00	6,30	6,26
	TM	0	55,43	53,89	23,65	51,51	0,42	1,09	138,00	137,00	5,32	6,10
		12	62,85	52,14	54,01	69,91	0,85	1,40	129,33	119,33	10,93	13,88
		24	62,43	60,62	97,48	109,19	1,56	1,80	227,00	238,66	14,14	21,78
Groupe 1	BAM	0	57,13	63,12	52,86	22,88	0,54	0,35	129,00	99,66	6,30	5,63
		12	54,69	49,07	52,14	53,65	0,97	1,09	106,33	103,33	10,07	7,83
		24	61,62	64,53	62,27	61,07	1,01	0,94	104,00	108,33	13,33	10,95
	LRM	0	42,96	51,55	54,33	39,26	1,28	0,77	98,33	102,66	5,63	5,33
		12	60,62	49,24	49,57	42,86	0,83	0,84	113,66	107,33	8,87	11,20
		24	62,58	64,18	62,42	65,05	0,99	1,01	104,33	99,33	16,70	15,51
	SBM	0	58,55	60,83	32,45	25,70	0,55	0,41	138,00	121,66	2,84	5,33
		12	55,24	49,69	43,03	42,08	0,84	1,12	102,66	96,66	6,88	8,67
		24	62,90	47,90	68,43	62,28	1,08	1,39	102,00	106,66	13,86	13,98
Groupe 2	BAM+	0	59,19	60,56	27,57	27,19	0,47	0,44	131,00	134,00	5,96	5,43
		12	60,61	63,87	52,14	44,49	0,85	0,69	106,33	109,00	8,92	9,17
		24	63,16	62,24	62,79	69,59	1,02	1,01	106,33	122,00	11,87	16,85
	LRM+	0	49,26	50,35	50,94	40,48	1,09	0,83	114,33	116,00	5,56	5,90
		12	62,77	62,25	53,14	44,89	0,81	0,72	108,00	99,66	10,24	7,74
		24	63,73	66,89	64,32	74,76	1,01	1,17	103,33	111,0	16,01	16,34
	SBM+	0	62,18	57,35	23,51	26,96	0,37	0,46	127,00	141,33	5,11	5,90
		12	64,41	62,07	53,22	55,58	0,84	0,88	111,66	98,33	7,52	8,53
		24	63,88	61,95	57,74	70,54	0,90	1,73	114,66	114,00	18,88	12,52
Effets ¹	Groupe (G)		*		***		***		***		***	
	Sexe (S)		ns		ns		ns		ns		ns	
	Temps (D)		**		***		***		***		***	
	G x S		ns		ns		**		ns		ns	
	G x D		ns		***		***		***		**	

	SxD	ns	ns	ns	ns	ns
	GxSxD	ns	ns	ns	ns	ns

1/Signification: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ALAT: Alanine aminotransférase ;ASAT: Aspartate aminotransférase ;PA : Phosphatase alcaline ;GGT: Gamma glutamyl transférase

3/TS:lot témoin sain ; TM: lot témoin malade

- Groupe 1:lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

BAM:lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*BB-12 ; LRM:lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus*GG ; SBM:lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-Groupe 2 : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines :

BAM+: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*BB-12 ;LRM+:lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus*GG ; SBM+: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Tableau 22 : Comparaison des résultats de quelques enzymes des huit lots de lapins par le test de Tukey

Paramètres ² Lots ³	ALAT (UI/L)	ASA T (UI/L)	SAT/ALAT	PAL (UI/L)	GGT (UI/L)
TS vs TM	***	***	***	***	***
TS vs BAM	ns	ns	ns	ns	*
TS vs BAM+	**	ns	ns	ns	**
TS vs LRM	ns	*	ns	ns	ns
TS vs LRM+	ns	ns	ns	ns	ns
TS vs SBM	ns	ns	ns	ns	ns
TS vs SBM+	**		ns	ns	ns
TM vs BAM	ns	***	***	***	*
TM vs BAM+	ns	***	***	***	**
TM vs LRM	ns	**	*	***	**
TM vs LRM+	ns	*	***	***	*
TM vs SBM	*	***	***	***	*
TM vs SBM+	ns	***	***	***	**
BAM vs BAM+	ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs LRM	ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs LRM+	ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs SBM	ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs SBM+	ns	ns	ns	ns	ns
BAM+ vs LRM	ns	ns	ns	ns	ns
BAM+ vs LRM+	ns	ns	ns	ns	ns
BAM+ vs SBM	ns	ns	ns	ns	ns
BAM+ vs SBM+	ns	ns	ns	ns	ns
LRM vs LRM+	ns	ns	ns	ns	ns
LRM vs SBM	ns	ns	ns	ns	ns
LRM vs SBM+	ns	ns	ns	ns	ns
LRM+ vs SBM	ns	ns	ns	ns	ns
LRM+ vs SBM+	ns	ns	ns	ns	ns
SBM vs SBM+	ns	ns	ns	ns	ns

1/Signification: *; $P < 0,05$; **; $P < 0,01$; ***; $P < 0,001$; ns : non significatif

2/ALAT: Alanine aminotransférase ; ASAT: Aspartate aminotransférase ; PA : Phosphatase alcaline ; GGT: Gamma glutamyl transférase

3/- Groupe 1: lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

TS: lot témoin sain ; BAM: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; LRM: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; SBM: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-Groupe 2 : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines :

TM: lot témoin malade ; BAM+: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; LRM+: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; SBM+: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

➤ *Alanine aminotransférase (ALAT)*

Les résultats de l'ALAT indiquent une augmentation significative des valeurs dans le temps ($P < 0,01$) et une différence significative entre les lots ($P < 0,05$), (**Tableau 21**) (**Figure 51A,B**). Ainsi, la comparaison entre les lots, paire par paire a montré que les valeurs du TM sont plus élevées que celles du TS ($P < 0,001$). De même, tous les lots traités par les probiotiques dont le BAM, LRM, BAM+, LRM+ et SBM+ ne diffèrent pas significativement du TM ($P > 0,05$), à l'exception du SBM qui a présenté une différence significative avec le TM ($P < 0,05$). Aussi, les niveaux de cette enzyme paraissent supérieurs à ceux du TS pour les lots BAM+ et SBM+ du groupe 2 ($P < 0,01$). Par contre, il n'existe aucune différence significative entre les 6 lots traités par les probiotiques ($P > 0,05$) et aussi entre ces derniers et le TS ($P > 0,05$) (**Tableau 22**).

De plus, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les deux sexes ($P > 0,05$) et entre les interactions ($P > 0,05$), (**Tableau 21**) (**Figure 51C**).

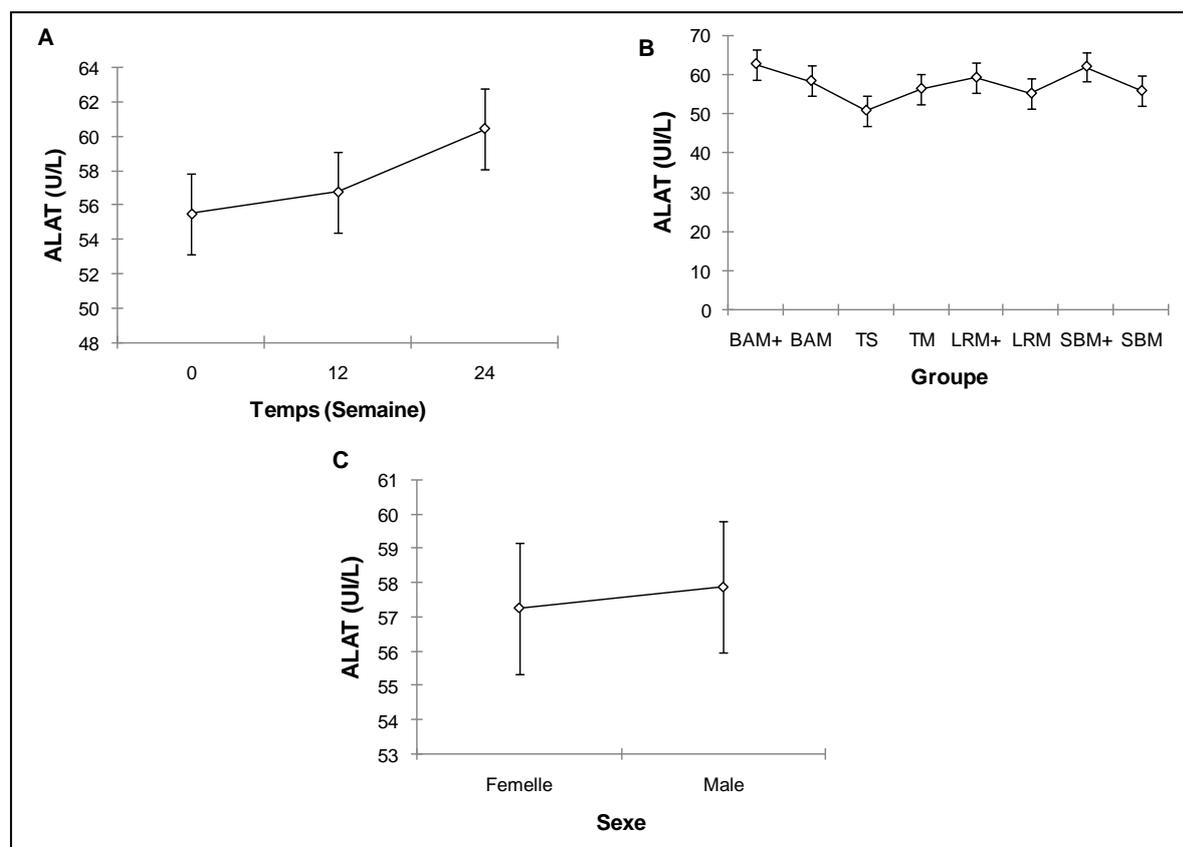


Figure 51: Variations de l'activité enzymatique de l'ALAT (UI/L)
A) Dans le temps; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ *Aspartate aminotransférase (ASAT)*

Les valeurs de l'activité enzymatique de l'ASAT ont montré une augmentation significative dans le temps ($P<0,001$) et une différencesignificative entre les lots ($P<0,001$). De même, l'interaction Groupe x Temps est significative ($P<0,001$), (Tableau21) (Figure 52A,B, D). Ainsi, à partir du tableau 22, des différences significatives ont été observées entre le TM vs TS ($P<0,001$) et pour le TM vs BAM et TM vs SBM ($P<0,001$), le TM vs LRM ($P<0,05$) pour le Groupe 1 et le TM vs BAM+, TM vs SBM+ ($P<0,001$) et le TM vs LRM+ ($P<0,01$) pour le Groupe 2.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les lots des deux groupes traités par les probiotiques ($P>0,05$) et entre ces derniers et le TS ($P>0,05$), à l'exception du LRM qui a enregistré des taux significativement supérieurs à ceux du TS ($P<0,05$).

Les deux sexes et les interactions ne montrent pas de différences significatives ($P>0,05$), (Tableau 21)(Figure52C).

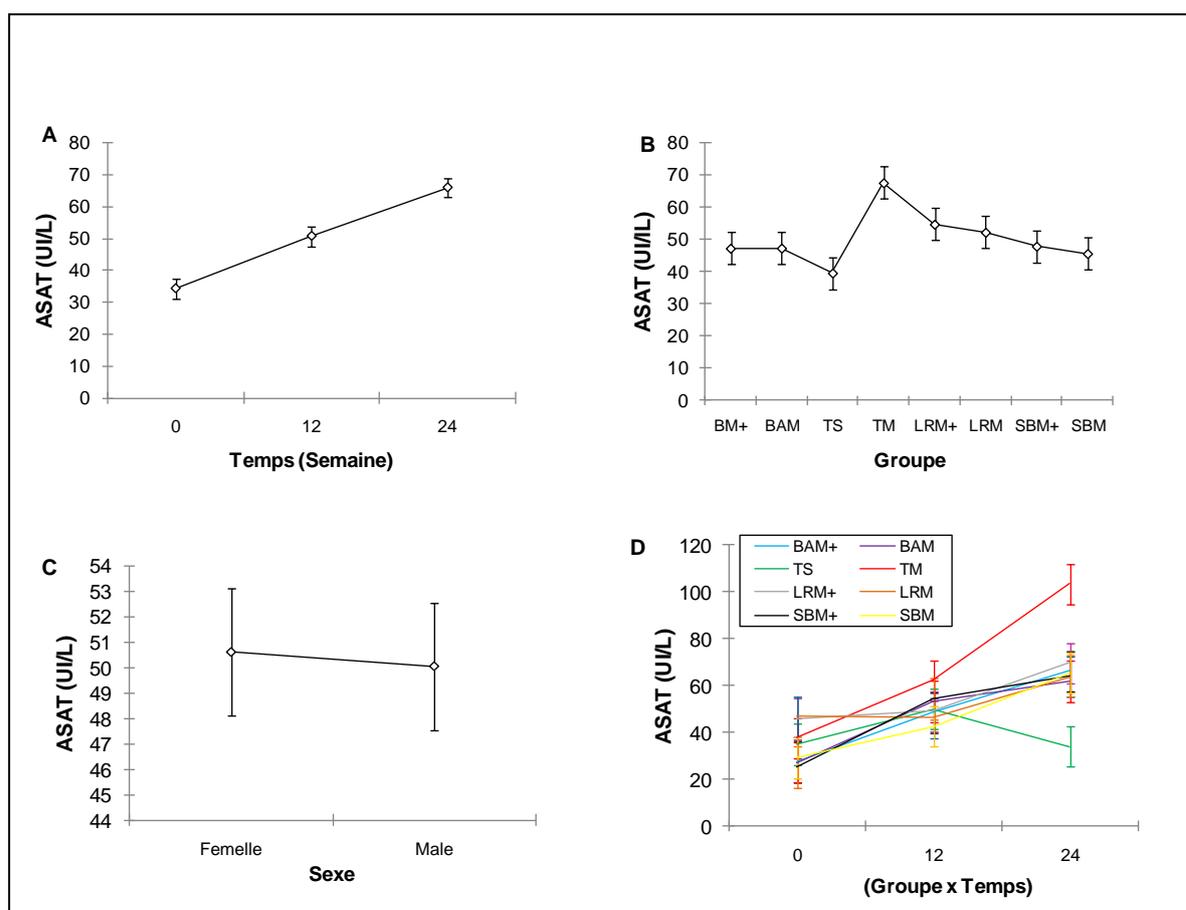


Figure 52: Variations de l'activité enzymatique de l'ASAT (UI/L)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

➤ ***Le rapport ASAT/ALAT***

Les valeurs du rapport ASAT/ALAT ont montré une augmentation significative dans le temps ($P < 0,001$) et une différence significative entre les lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (**Tableau 21**) (**Figure 53A,B, D**). Aussi, l'étude des comparaisons paire par paire des lots, indique que le TM à la valeur la plus élevée, comparé au TS ($P < 0,001$) et les valeurs du TM vs BAM, TM vs SBM ($P < 0,001$) et du TM vs LRM ($P < 0,05$) et du TM vs BAM+, du TM vs SBM + et du TM vs LRM+ ($P < 0,001$), sont significatives.

Les valeurs du rapport ASAT/ALAT ne semblent pas significativement différentes entre les 6 lots des deux groupes traités ($P > 0,05$) et avec le TS ($P > 0,05$) (**Tableau 22**).

De plus, l'effet sexe ne montre pas de différence significative ($P > 0,05$). Cependant, l'interaction groupe x sexe est significative ($P < 0,01$) (**Figure 53C, E**). Par contre, les interactions Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 21**).

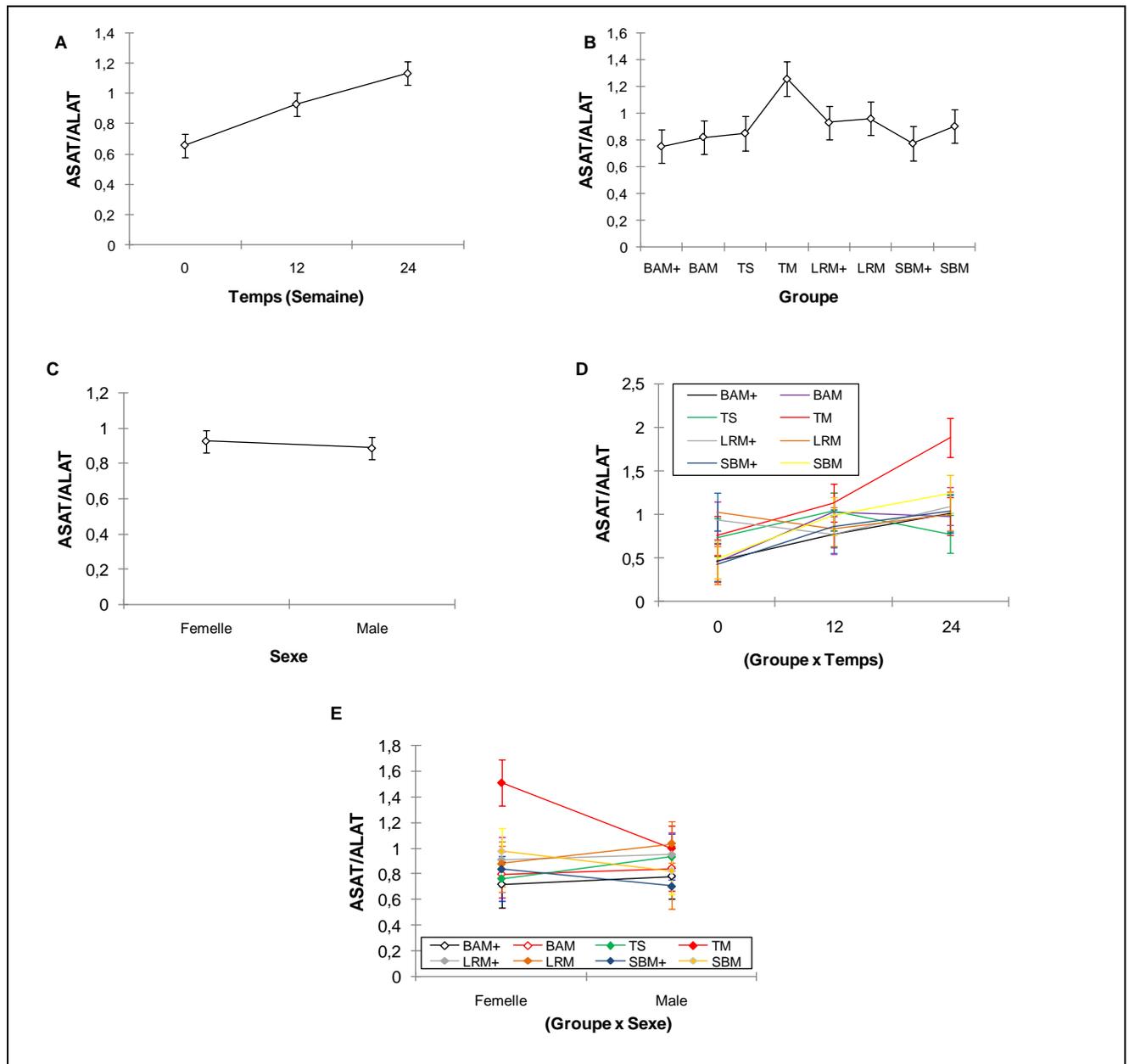


Figure 53: Variations du rapport ASAT/ALAT

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ; E) Interaction Groupe x Sexe

➤ **Phosphatase alcaline (PAL)**

Une différence significative entre les trois temps de l'expérimentation, avec une légère diminution des valeurs du PAL a été enregistrée entre S12 et S24 ($P < 0,01$), (Tableau 21) (Figure 54A). De plus, des différences significatives entre les lots ont été constatées ($P < 0,01$), (Tableau 21) (Figure 54B). La comparaison avec le test de Tukey,

montre que la valeur du TS est plus faible que celle du TM ($P < 0,001$) et celle du TM est plus élevée que celle des 6 lots des deux groupes traités par les probiotiques ($P < 0,001$).

Aucune différence significative n'a été révélée entre les six lots des deux groupes et entre ces derniers et le TS ($P > 0,05$) (Tableau 22).

L'effet sexe et les interactions Groupe x Temps ; Groupe x Sexe ; Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatifs ($P > 0,05$) (Tableau 21) (Figure 54C).

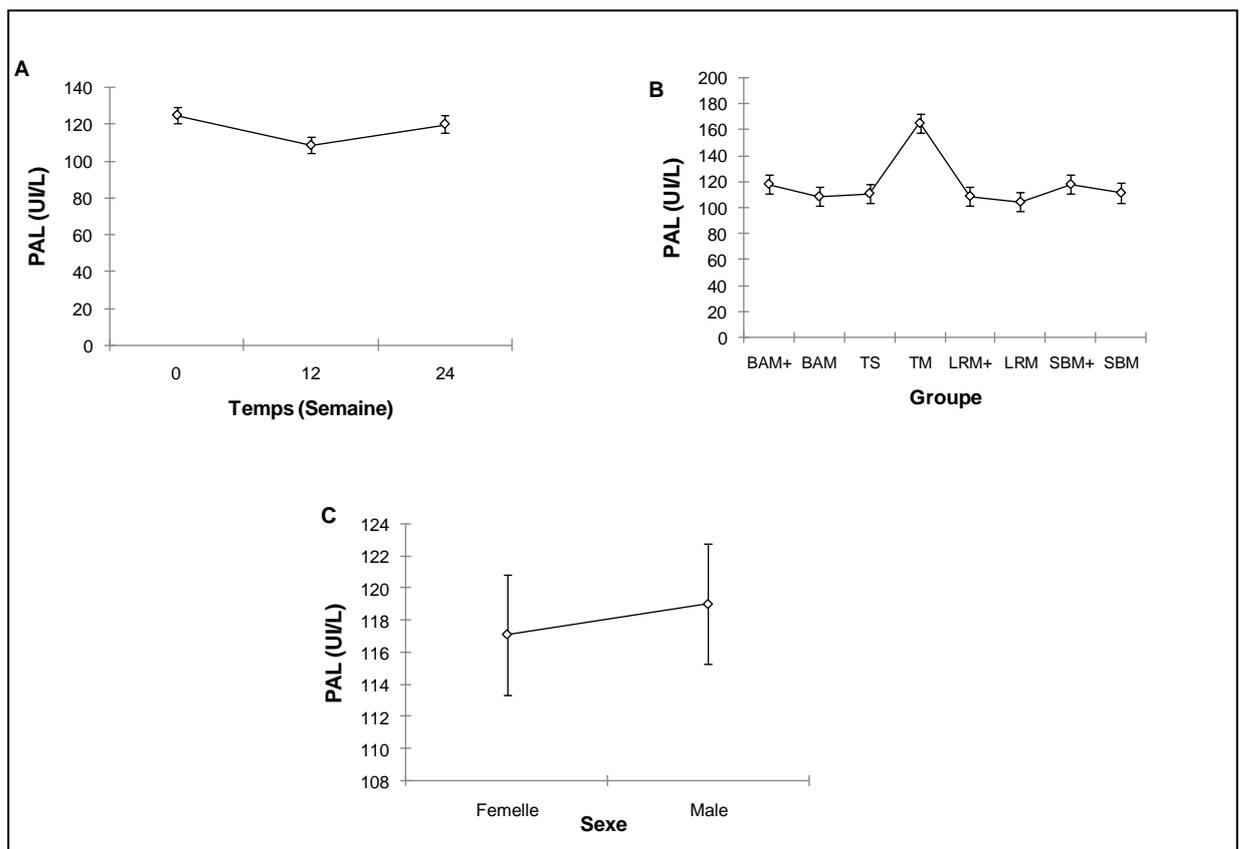


Figure 54: Variations de l'activité enzymatique de la PAL
A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

➤ *Gamma glutamyl transférase (GGT)*

Une augmentation significative a été observée dans le temps ($P < 0,001$). De plus, une différence significative a été notée entre les huit lots ($P < 0,01$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (Tableau 21) (Figure 55 A,B,D).

Le test de Tukey a montré que les valeurs du TS sont inférieures à celles du TM ($P < 0,001$) et que ce dernier (TM) a des taux significativement plus élevés par rapport aux lots, LRM

($P < 0,01$), BAM et SBM ($P < 0,05$) du groupe 1 et aux lots BAM+ et SBM+ ($P < 0,01$) et LRM+ ($P < 0,05$) du groupe 2.

Aucune différence significative n'a été décelée entre les lots traités des deux groupes ($P > 0,05$). Par ailleurs, seuls les deux lots, BAM ($P < 0,01$) et BAM+ ($P < 0,05$) ont des valeurs significativement plus élevées que celles du TS (Tableau 22).

De plus, l'effet sexe et les interactions étudiées ne sont pas significatifs ($P > 0,05$), (Tableau 21)(Figure 55C).

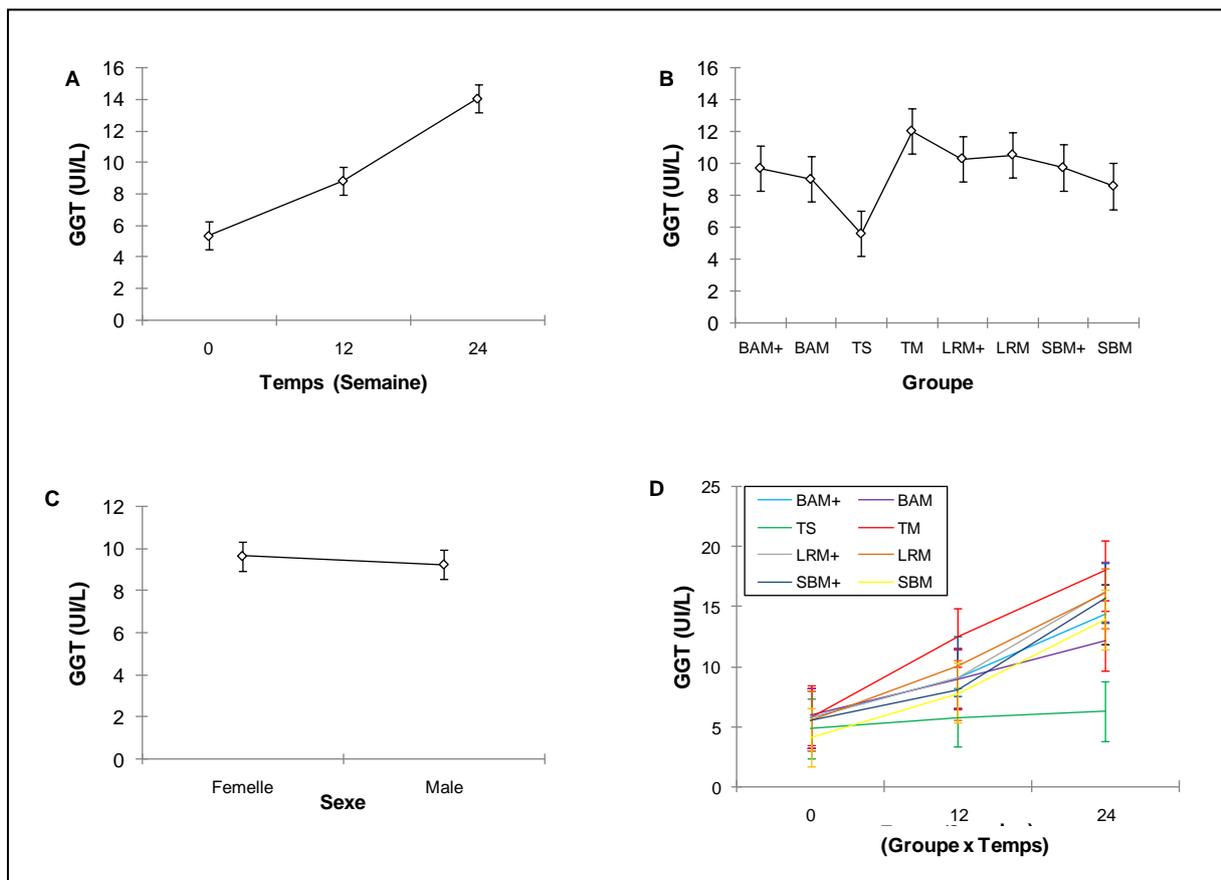


Figure 55: Variations de l'activité enzymatique de la GGT

A) Dans le temps ; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps

Le traitement par les probiotiques a présenté des effets bénéfiques sur l'activité des quatre enzymes dosées. Nos résultats ont montré que les lots traités par les probiotiques (SBM, LRM, SBM+ et LRM+), ont présenté des valeurs inférieures des enzymes, ASAT, rapport ASAT/ALAT, PAL et GGT, par rapport au TM. Par ailleurs, pour l'ALAT seul le lot SBM a noté une différence significative avec le TM ($P < 0,05$). Bien que, les lots précités ont montré des valeurs significativement plus faibles que celles du TM, aucune

différence significative n'a été constatée entre les lots traités à partir du sevrage et ceux ayant reçu les probiotiques à partir de 13 semaines d'âge.

De même, dans l'ensemble, les valeurs des paramètres ALAT, ASAT, ASAT/ALAT et PAL, GGT des 6 lots deux groupes traités, ne sont pas significativement différentes de celles du TS, à l'exception pour la GGT, où les deux lots BAM et BAM+ ont montré des valeurs significativement supérieures à celles du TS. Aussi, les deux lots BAM+ et SBM+ ont noté des valeurs de l'ALAT supérieures à celles du TS ($P < 0,01$). L'étude de l'activité enzymatique des quatre enzymes ALAT, ASAT, PAL et GGT a pour but d'évaluer l'intégrité du tissu hépatique suite à l'induction du diabète et du syndrome métabolique et à l'administration des probiotiques, sachant que l'ALAT et la GGT sont des biomarqueurs plus sensibles que l'ASAT et la PAL, car elles se trouvent avec des quantités considérables dans le tissu hépatique par rapport à ces deux dernières (**Ravel, 1969**). Dans notre étude, l'augmentation des valeurs de ces quatre enzymes a été signalée chez les lapins, après avoir consommé un régime riche en saccharose et en lipides, mais cette augmentation est faible et ne marque pas une atteinte hépatique, car dans l'ensemble les valeurs des quatre enzymes sont dans les normes internationales déterminées par (**Flecknell, 2000; Coulibaly et al., 2007; Özkan et al., 2012**). Ainsi, les valeurs de l'ALAT obtenues dans la présente étude pour les lots TS : 55,50 UI/L vs TM : 61,52 UI/L vs SBM : 55,40 UI/L, sont dans la marge des valeurs de références (55-260 UI/L) proposées par **Flecknell, (2000)**. D'autre part, les valeurs de l'ASAT des lots TM : 103,3 UI/L vs TS : 33,97 UI/L vs BAM : 61,67 UI/L, sont dans les normes de références (33-99 UI/L), déterminées par **Flecknell, (2000)**. En outre, les valeurs de la PAL obtenues pour les TS : 81,16 UI/L vs TM : 232,82 UI/L vs LRM : 101,83 UI/L, sont dans la fourchette des normes internationales (100-400 UI/L), rapportées par **Flecknell, (2000)** et pour la GGT, les valeurs des lots TM : 17,96 UI/L vs TS : 6,28 UI/L vs BAM+ : 12,14 UI/L, sont dans les normes de références des lapins (9-31 UI/L), proposées par **Özkan et al. (2012)**.

En revanche, pour le rapport ASAT/ALAT, seul le lot BAM : 0,98 ; présente une valeur proche du TS : 0,77 et le rapport le plus faible parmi les autres lots traités. Selon, **Jaunin-Stalder et al. (2009)**, cette valeur, ne doit pas dépasser le « 1 ». De même, ces auteurs ont noté que les niveaux de ces enzymes doivent être supérieurs ou inférieurs à 5 fois la norme pour confirmer une éventuelle hépatopathie.

En outre, les résultats de notre étude sont en accord avec ceux de **Prasad, (2008)**, qui a rapporté que la consommation d'un régime enrichi par 0,25% de cholestérol chez des lapins néozélandais, pendant 6 mois, n'affecte pas les taux plasmatiques des quatre transaminases étudiées. Donc on pourrait dire que la souche de *Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis* BB-12 a montré une capacité préventive contre les atteintes hépatiques résultantes d'une consommation chronique d'un régime diabétogène.

Une étude récente a examiné l'influence de 0.5×10^8 ufc/mL, de *Saccharomyces boulardii*, pendant 8 semaines, sur les valeurs de l'ALAT et de l'ASAT, chez des souris diabétiques, suite à une induction par l'injection de 150 mg/kg de streptozotocine. Ils ont rapporté que les valeurs de l'ALAT ont diminué d'une manière significative chez le lot traité par cette levure. Par contre, aucun effet de cette dernière n'a été significatif pour l'ASAT (**Barsotti et al., 2021**). De plus, **Zhang et al. (2020)** ont examiné l'effet hépatoprotecteur d'une souche de bifidobactérie (*Bifidobacterium animalis* 01) administrée à raison de 10^9 ufc/mL, pendant 6 semaines, chez des rats mâles diabétiques, suite à une consommation d'un régime diabétogène. Ils ont rapporté une diminution significative des deux enzymes ALAT et ASAT, chez le groupe traité par cette souche ainsi qu'une amélioration des taux du glucose plasmatique. Aussi, l'effet hépato-protecteur des probiotiques chez les lapins a été rapporté par **Abdelhady & El-Abasy, (2015)**, qui ont traité des lapins néozélandais par 0.4 g/kg d'un mélange de deux probiotiques *Bacillus subtilis* et *Bacillus licheniformis*, pendant 8 semaines, ce traitement n'a montré aucun effet sur les valeurs de l'ALAT et de l'ASAT, chez ces animaux sains. Cependant, un traitement par ce mélange a montré un effet bénéfique sur la diminution des taux de ces deux enzymes, après une atteinte hépatique provoquée par une infection à *Pasteurella multocida*. De plus, une étude sur des rats Wistar a examiné l'influence de la souche de probiotique *Lactobacillus paracasei* TD3, administrée à raison de 10^{10} ufc/mL, pendant 21 jours, sur les valeurs de l'ALAT et de l'ASAT et a permis de constater que le traitement par cette souche, a diminué significativement les taux sériques de ces deux enzymes après la consommation d'un aliment riche en lipide. Cependant, la diminution de la PAL n'a pas été significative (**Dehkohneh et al., 2019**). Ainsi, **Ben Salah et al. (2013)** ont rapporté que la souche *Lactobacillus plantarum* TN8, a amélioré la fonction hépatique des rats obèses en diminuant significativement les taux de l'alanine aminotransférase (ALAT), de la gammaglutamyl transférase (GGT), mais en augmentant significativement l'aspartate aminotransférase. En outre, une étude antérieure utilisant une combinaison de trois

souches de probiotiques vivantes (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* et *Streptococcus thermophilus*) à une concentration de 10^9 ufc/g, pendant 9 jours pour chacune des souches, a également été signalée comme conférant des effets hépatoprotecteurs où les valeurs des deux enzymes ALAT et ASAT ont diminué d'une manière significative chez les rats ayant une atteinte hépatique induite par tétrachlorure de carbone (CCl_4) (Park et al., 2015). Selon Kirpich et al. (2008), la supplémentation par $0,9 \times 10^8$ ufc/g de *Bifidobacterium bifidum* et par $0,9 \times 10^9$ ufc/g de *Lactobacillus plantarum* 8PA3, pendant 6 semaines a été associée à une réduction significative des taux sériques de la bilirubine totale, de l'ALAT, de l'ASAT, de la GGT et de la lactate déshydrogénase (LDH), chez des patients présentant des lésions hépatiques

II.1.2. Paramètres morphométriques

Les résultats des paramètres morphométriques étudiés chez les huit lots de lapins sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 23 : Paramètres morphométriques des huit lots de lapins dans l'expérimentation 2

Groupes	Lots	Paramètre ²	Poids (g)		Longueur (cm)		Hauteur (cm)		CA(cm)		CA/L		IMC(kg/m ²)	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Témoins	TS	Sexe												
		Temps												
		0	2223,33	2236,66	45,00	45,00	25,00	25,33	41,00	38,66	0,91	0,94	19,8	19,6
	TM	12	3069,66	3280,66	43,66	45,33	25,66	26,33	43,00	42,33	0,99	0,99	27,4	27,5
		24	3315,00	3730,66	46,33	46,66	26,66	27,66	43,66	44,00	1,09	1,13	26,8	28,9
		0	2426,00	2332,00	42,66	44,00	25,00	23,00	41,00	40,33	0,95	0,91	22,7	23,0
		12	4267,00	4660,66	48,33	44,33	26,00	25,33	44,00	48,33	0,94	1,13	34,0	41,5
		24	4886,00	5479,66	51,33	49,33	28,33	27,00	53,33	50,33	1,00	1,01	33,6	41,1
		Groupe 1	BAM	0	2592,00	2506,00	46,00	46,66	24,66	25,00	41,33	42,66	0,95	0,93
12	3371,33			3716,00	46,33	47,66	26,33	25,66	47,33	47,33	1,00	1,00	27,6	30,4
24	3608,33			3952,33	50,33	50,00	24,33	25,66	47,00	49,00	0,94	0,94	30,2	30,5
LRM	0		2514,33	2442,66	46,33	44,66	25,66	25,66	43,00	43,00	0,76	0,96	21,1	21,3
	12		3304,33	3380,00	45,66	47,66	26,33	25,66	46,66	47,33	1,07	1,03	27,5	27,6
	24		3390,00	3680,33	49,00	49,00	25,33	25,66	47,66	50,00	0,95	1,02	27,3	29,3
SBM	0		2408,00	2596,00	45,00	44,66	25,66	26,00	43,00	40,66	0,95	0,90	20,9	22,4
	12		3390,33	3345,66	44,66	42,66	24,33	25,33	46,66	45,00	1,05	1,03	31,2	31,0
	24		3584,33	3809,00	45,33	45,66	26,66	26,66	46,00	46,66	1,01	1,02	29,7	31,3
Groupe 2	BAM+	0	2444,33	2456,66	42,66	42,33	24,66	23,33	41,00	41,33	0,96	0,99	23,2	24,9
		12	3222,66	3401,00	45,30	46,00	25,66	26,00	46,66	48,00	1,14	1,10	27,7	28,4
		24	3390,00	4141,00	48,00	49,00	24,33	26,00	43,00	49,00	0,94	0,94	30,3	32,5
	LRM+	0	2383,33	2435,66	44,00	46,33	25,33	25,66	41,00	39,66	0,85	0,90	21,4	20,5
		12	3379,66	3449,33	44,66	46,33	25,66	26,33	46,33	47,00	1,00	1,03	28,6	27,5
		24	3807,00	4056,66	50,00	49,00	26,00	26,00	48,66	49,33	0,95	1,00	30,3	31,8
	SBM+	0	2514,00	2652,66	46,33	43,66	25,66	25,66	40,33	43,66	0,86	0,99	21,1	23,7
		12	3348,66	3173,00	45,00	45,00	26,00	26,00	47,00	46,33	1,03	0,98	28,6	27,1
		24	4068,66	4305,33	48,66	49,33	28,66	28,00	45,33	46,00	0,94	0,94	29,2	31,2
Effets	Groupe (G)		***		*		*		*		ns		***	
	Sexe (S)		**		ns		ns		*		ns		*	
	Temps (D)		***		***		***		**		***		***	

	G x S	Ns	ns	ns	ns	ns	*
	G x D	***	ns	ns	ns	ns	***
	SxD	**	ns	ns	ns	ns	ns
	GxSxD	Ns	ns	ns	ns	ns	ns

1/Signification: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ CA : Circonférence abdominale ; CA/L : Rapport circonférence abdominale/ Longueur ; IMC : Indice de masse corporel

3/- TS:lot témoin sain ; TM: lot témoin malade.

-Groupe 1:lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

BAM:lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; LRM: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus*GG ; SBM:lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-Groupe 2 : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines :

BAM+: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; LRM+: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus*GG ; SBM+: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Tableau 24 : Comparaison des moyennes des paramètres morphométriques des huit lots de lapins par le test de Tukey

Paramètres Lots	Poids	Longueur	Hauteur	CA	CA/L	IMC
TS vs TM	***	ns	ns	***	**	***
TS vs BAM	ns	***	ns	*	ns	ns
TS vs BAM+	ns	***	ns	ns	ns	***
TS vs LRM	ns	*	ns	ns	ns	ns
TS vs LRM+	ns	Ns	ns	**	ns	***
TS vs SBM	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
TS vs SBM+	*	Ns	ns	ns	ns	***
TM vs BAM	***	Ns	ns	ns	**	***
TM vs BAM+	***	Ns	ns	ns	*	ns
TM vs LRM	***	Ns	ns	*	**	***
TM vs LRM+	****	Ns	ns	*	*	ns
TM vs SBM	***	*	ns	*	**	***
TM vs SBM+	***	Ns	ns	*	*	***
BAM vs BAM+	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs LRM	*	Ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs LRM+	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
BAM vs SBM	ns	Ns	ns	*	ns	*
BAM vs SBM+	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
BAM+ vs LRM	*	Ns	ns	ns	ns	*
BAM+ vs LRM+	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
BAM+ vs SBM	ns	Ns	ns	*	ns	*
BAM+ vs SBM+	ns	Ns	*	ns	ns	ns
LRM vs LRM+	*	ns	ns	ns	ns	*
LRM vs SBM	*	ns	ns	*	ns	*
LRM vs SBM+	*	ns	ns	ns	ns	*
LRM+ vs SBM	ns	ns	ns	*	ns	ns
LRM+ vs SBM+	ns	ns	ns	Ns	ns	ns
SBM vs SBM+	ns	ns	ns	*	ns	ns

1/Signification: *: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$; ns: non significatif

2/ CA : Circonférence abdominale; CA/L : Rapport circonférence abdominale/ Longueur ;IMC : Indice de masse corporel.

3/- **Groupe 1**: lapins recevant les probiotiques à l'âge de 5 semaines :

TS: lot témoin sain ; **BAM**: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; **LRM**: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

-**Groupe 2** : lapins recevant les probiotiques à l'âge de 13 semaines :

TM: lot témoin malade ; **BAM+**: lot malade et traité par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ; **LRM+**: lot malade et traité par *Lactobacillus rhamnosus* GG ; **SBM+**: lot malade et traité par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

II.1.3.1. Poids corporel

Une augmentation significative a été enregistrée dans le temps ($P < 0,001$). De plus, une différence significative entre les huit lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps, a été constatée ($P < 0,001$), (**Tableau 23**) (**Figure 56 A,B, D**). Le test de Tukey a montré que le TS a un poids significativement inférieur à celui de TM ($P < 0,001$) et que ce dernier a les valeurs les plus élevées par rapport aux 6 lots des deux groupes traités par les probiotiques ($P < 0,001$). De plus, le TS a un poids moins important que celui du SBM+ ($P < 0,05$).

Ainsi, le lot LRM a montré le poids le plus faible parmi tous les lots traités ($P < 0,05$) et n'est pas différent significativement du TS ($P > 0,05$) (**Tableau 24**).

Les résultats entre les deux sexes ($P < 0,01$) (**Figure 56C**) et l'interaction Sexe x Temps sont significatifs ($P < 0,01$), (**Tableau 23**) (**Figure 56E**). Par ailleurs, les autres interactions ne sont pas significatives ($P > 0,05$) (**Tableau 23**).

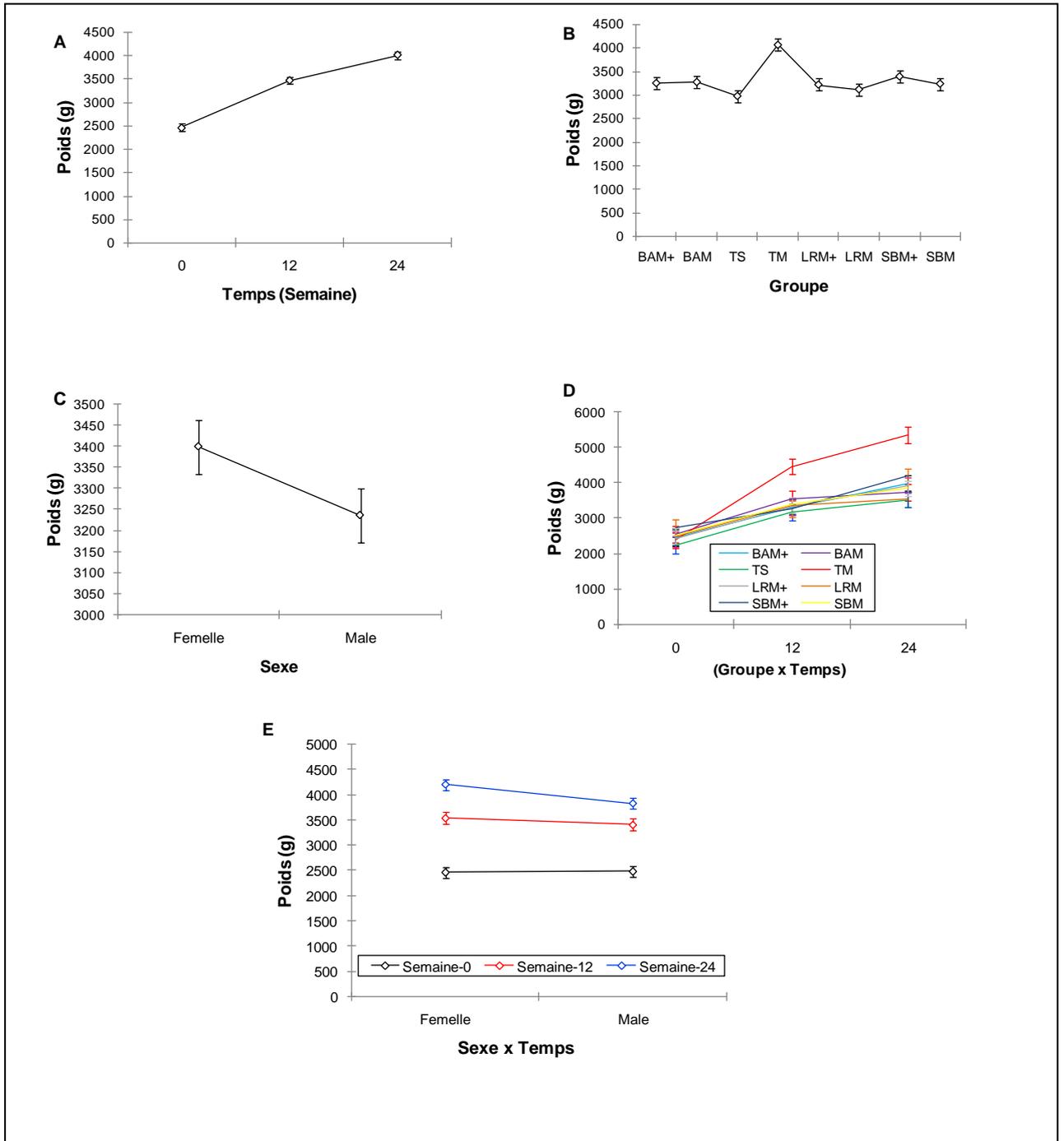


Figure 56: Variations du poids corporel (g)
 A) Dans le temps ; B) selon les groupes ;C) Selon le sexe ;D) Interaction Groupe x Temps ;
 E) Interaction Sexe x Temps

II.1.3.2. Longueur

Une augmentation significative a été observée pour les lapins dans le temps ($P < 0,001$). De plus, un effet groupe a été remarqué ($P < 0,05$), (Tableau 23) (Figure 57A,B). Ainsi, la comparaison entre les moyennes des huit lots a montré que le TS ne diffère pas significativement du TM ($P > 0,05$). Seuls le TM vs SBM ($P < 0,05$) ; sont significatifs. Aussi, le TS a une longueur inférieure à celle des lots BAM ($P < 0,001$) et LRM du groupe 1 ($P < 0,05$) et du lot BAM+ du groupe 2 ($P < 0,001$).

En revanche, aucune différence n’a été observée entre les lots des deux groupes traités par les probiotiques ($P > 0,05$) (Tableau 24), entre les deux sexes (Figure 57C) et pour les différentes interactions étudiées ($P > 0,05$) (Tableau 23).

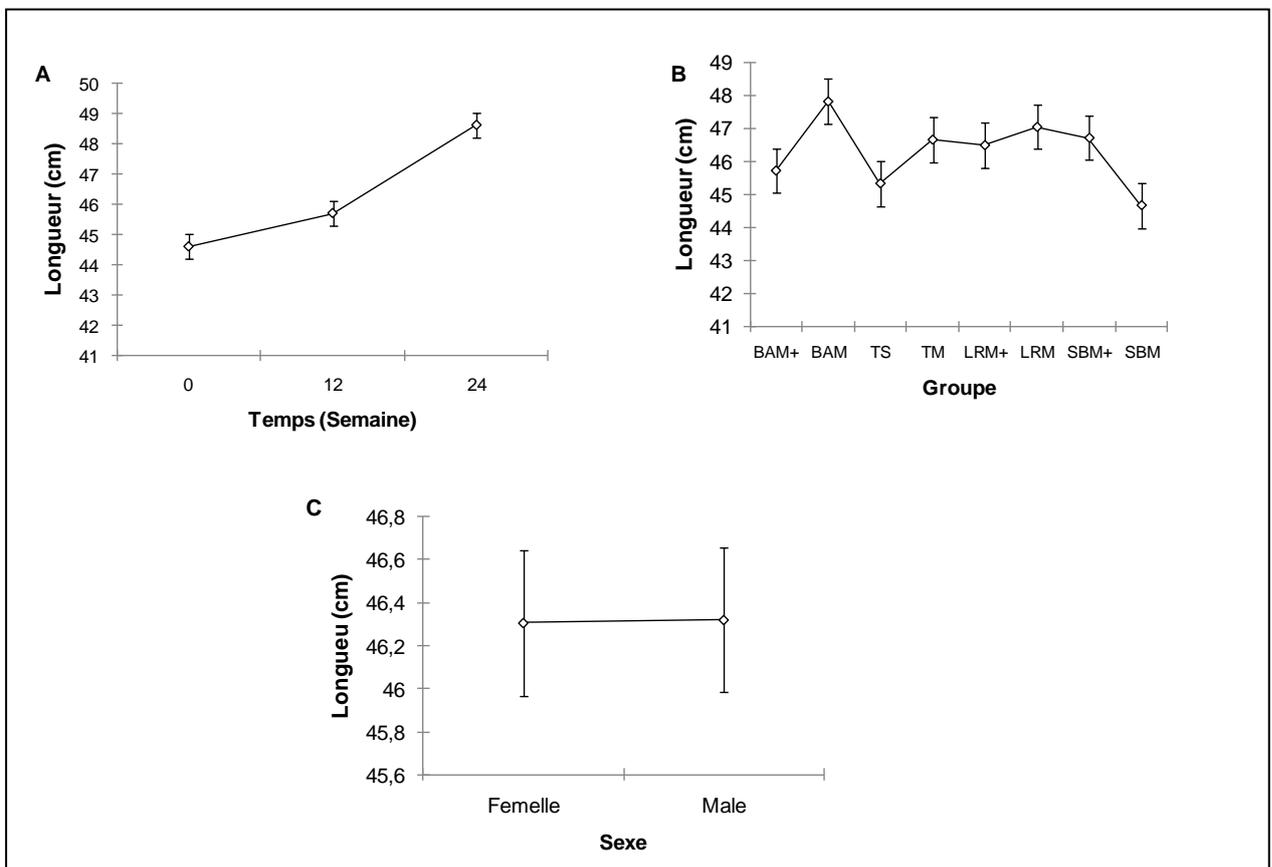


Figure 57: Variations de la longueur (cm)
 A) Dans le temps; B) Selon les groupes ; C) Selon le sexe

II.1.3.3. Hauteur

Une augmentation significative dans le temps a été notée ($P<0,01$) (**Figure 58A**). En outre, un effet groupe a été significatif ($P<0,05$) (**Tableau 23**) (**Figure 58B**). Selon le test deTukey, seuls les sujets du lot SBM+ ont une plus petite hauteur que ceux du lot BAM+ ($P<0,05$) (**Tableau 24**).

Aucune différence significative n’a été enregistrée entre les deux sexes et entre les différentes interactions étudiées ($P>0,05$), (**Tableau 23**)(**Figure 58C**).

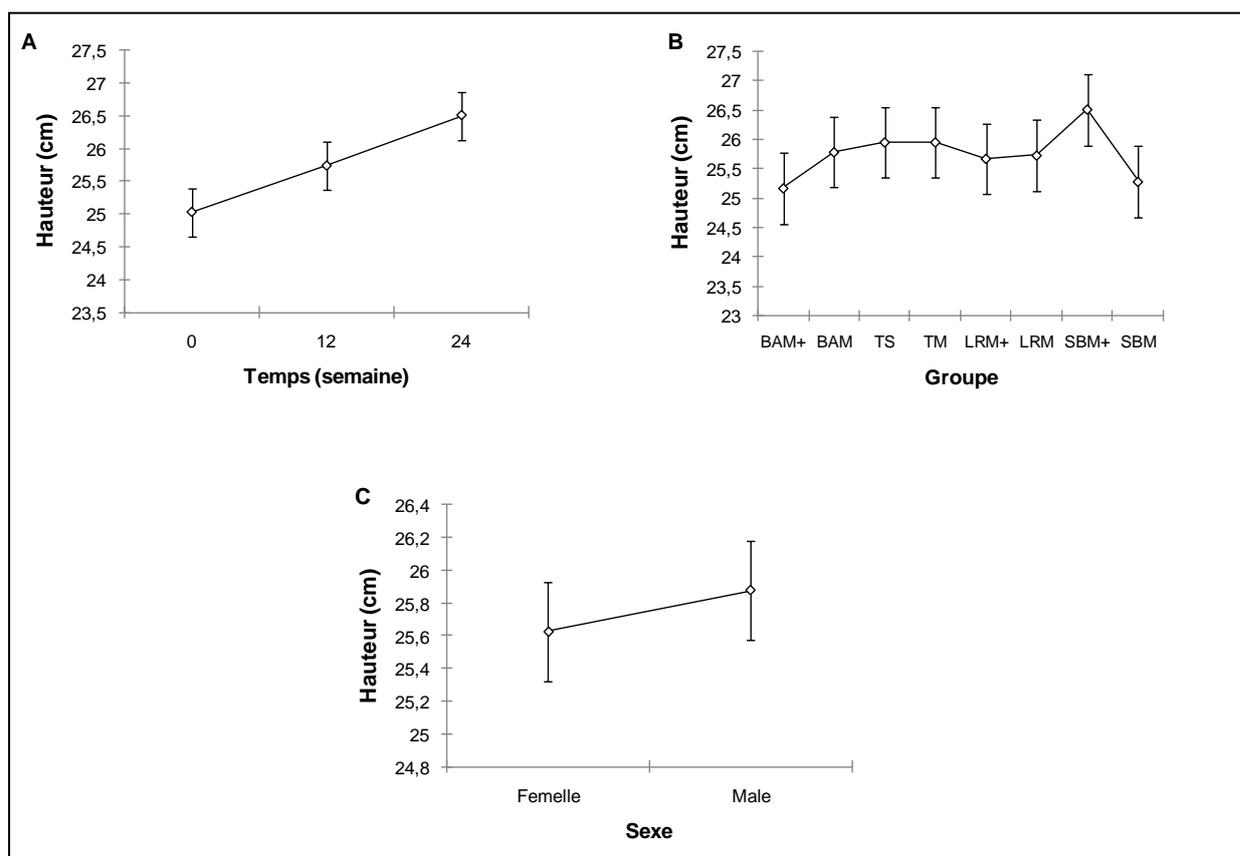


Figure 58: Variations de la hauteur (cm)
 A) Dans le temps; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe

II.1.3.4. Circonférence abdominale (CA)

Les valeurs de la circonférence abdominale ont montré une augmentation significative dans le temps ($P<0,01$) et entre les huit lots ($P<0,05$), (**Tableau 23**)(**Figure 59A, B**). De plus, les résultats du test de Tukey ont montré des différences significatives entre le TS et leTM ($P<0,01$). Aucune différence significative entre le TM et les lots BAM et BAM+, n’a été constatée ($P>0,05$). Par contre, les lots SBM et LRM du premier groupe et les deux lots LRM+ et SBM+ du deuxième groupe ont des valeurs significativement inférieures à celles du

TM ($P<0,05$). De plus, le TS a montré des différences significatives avec le LRM+ ($P<0,01$) et le BAM ($P<0,05$).

D'autre part, le SBM a permis d'enregistrer une amélioration significative de la CA par rapport aux autres lots des deux groupes traités ($P<0,05$) et n'a montré aucune différence significative avec le TS($P<0,05$).

Un effet sexe a été significatif ($P<0,05$), (**Figure 59C**), mais aucune interaction n'est significative ($P>0,05$) (**Tableau 23**).

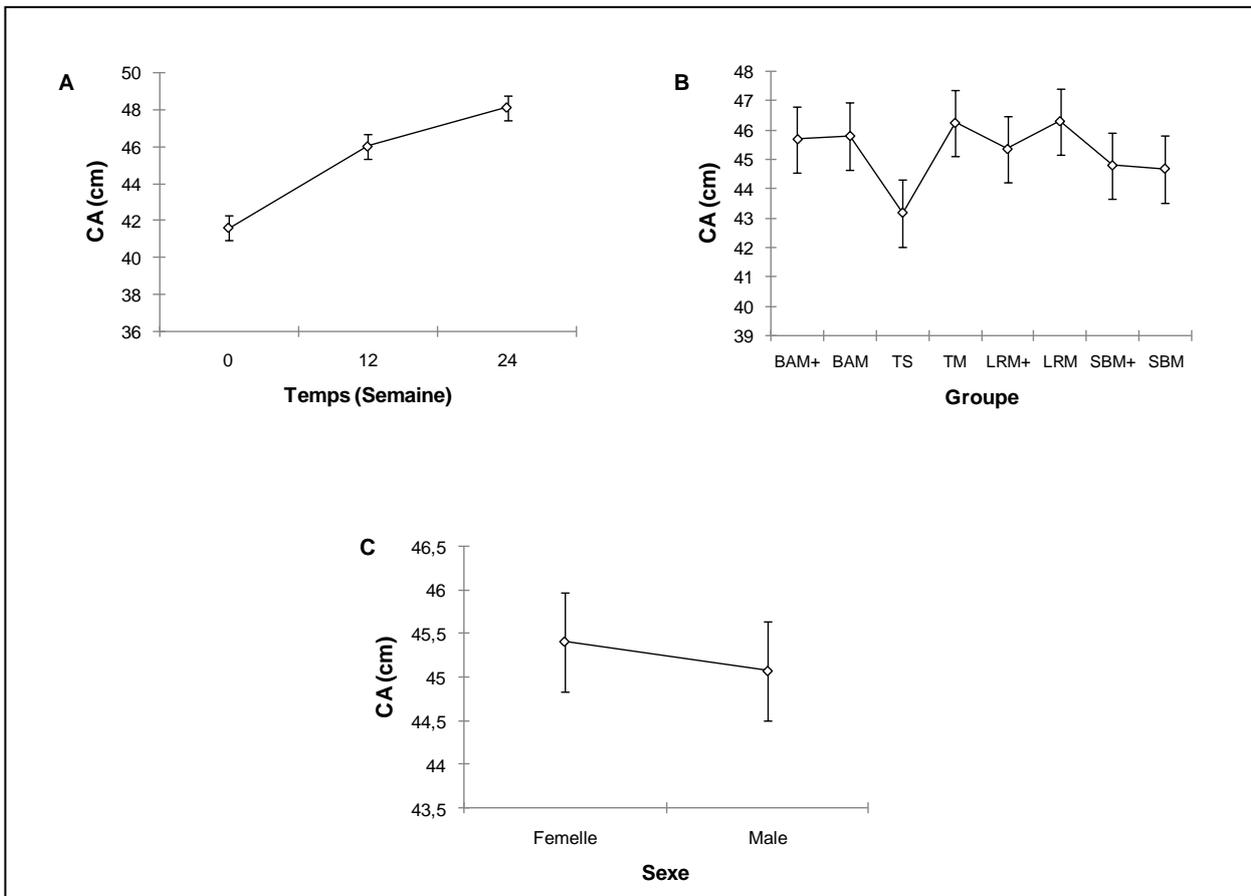


Figure 59: Variations de la circonférence abdominale (cm)
 A) Dans le temps ; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe

II.1.3.5. Rapport circonférence abdominale/longueur (CA/L)

Les valeurs du rapport CA/L sont significatives dans le temps ($P<0,001$)(**Figure 60A**) et entre les huit lots ($P<0,05$), (**Tableau 23**)(**Figure 60B**). De plus, la comparaison entre les moyennes des lots a montré une différence significative entre le TS et le TM ($P<0,01$) et entre ce dernier et les six lots traités, dont les lots du groupe 1 : BAM, SBM, LRM ($P<0,01$) et du

groupe 2: BAM+, LRM+, SBM+ ($P < 0,05$). La comparaison entre le TS et les six lots traités ne montre pas de différence significative ($P > 0,05$) (Tableau 24).

L'effet sexe et les interactions ne sont pas significatifs ($P > 0,05$), (Tableau 23)

(Figure 60C).

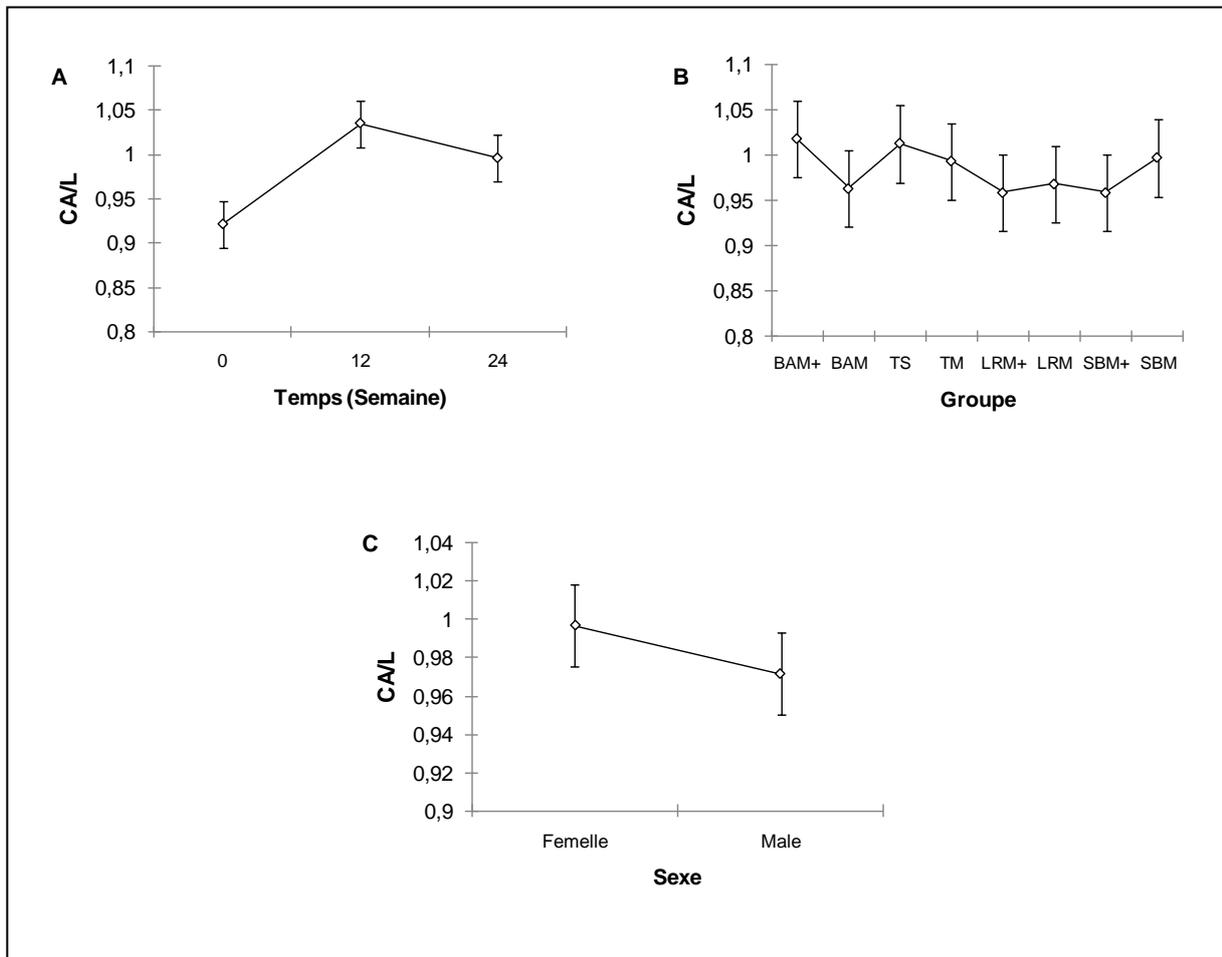


Figure 60: Variations du rapport Circonférence abdominale/Longueur
 A) Dans le temps; B) Selon les groupes; C) Selon le sexe

II.1.3.6. Indice de Masse Corporelle (IMC)

Une augmentation significative dans le temps a été constatée ($P < 0,001$). Les résultats ont également montré des différences significatives entre les huit lots ($P < 0,001$) et pour l'interaction Groupe x Temps ($P < 0,001$), (Tableau 23) (Figure 61A, B, D).

Le test de Tukey a montré une différence significative entre le TS et le TM ($P < 0,001$) et entre ce dernier et les lots BAM, LRM et SBM ($P < 0,001$), du groupe 1 et le lot SBM+ ($P < 0,001$) du groupe 2. De plus, l'IMC du TS est inférieur à celui des lots, SBM+, BAM+ et LRM+ ($P < 0,001$).

Ainsi, la comparaison entre les deux groupes traités par les probiotiques a montré que le LRM a la meilleure valeur de l'IMC par rapport aux autres groupes ($P < 0,05$) et ne montre aucune différence significative avec le TS (**Tableau 24**).

Une différence significative entre les deux sexes a été enregistrée ($P < 0,05$) (**Figure 61C**) et les interactions, Groupe x Sexe ($P < 0,05$) et les deux interaction Sexe x Temps et Groupe x Sexe x Temps, ne sont pas significatives ($P > 0,05$), (**Tableau 23**)(**Figure 61E**)

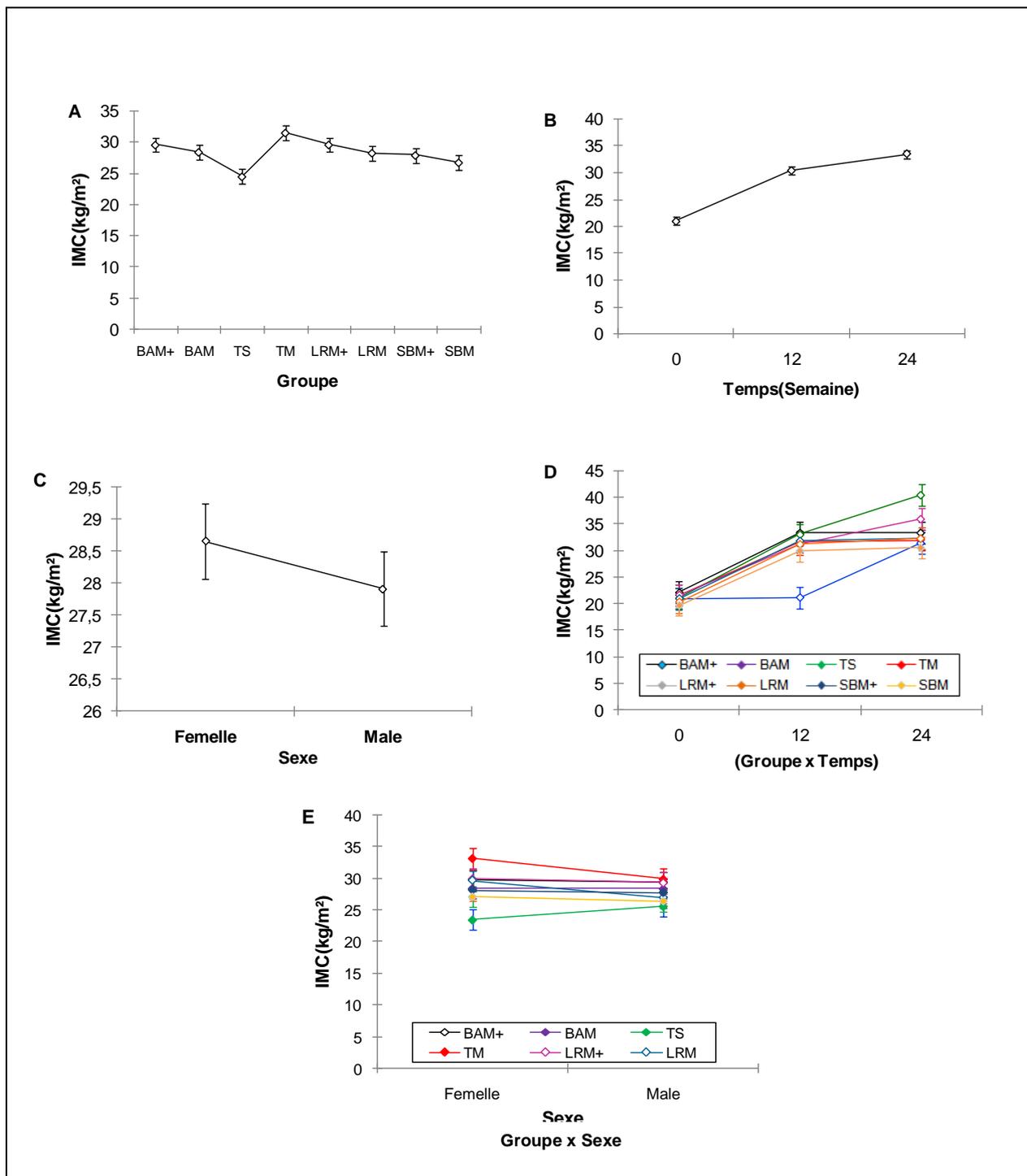


Figure 61: Variations de l'IMC (kg/m²)
 A) Dans le temps ;B) Selon les groupes ;C) Selon le sexe ; D) Interaction Groupe x Temps ;E) Interaction Groupe x Sexe

Une amélioration des paramètres morphométriques a été observée chez les deux groupes traités par les probiotiques, comparés au témoin malade. Les lots du groupe 1 ont des résultats encourageants surtout pour le poids corporel, où le lot LRM (3535,161g) avait la valeur la faible parmi tous les lots traités par les probiotiques ($P < 0,05$).

Pour la circonférence abdominale, le lot SBM (46,33cm) a noté des valeurs qui ne sont pas significativement différentes du TS (45,50 cm) et qui sont inférieures à celles des lots traités ($P < 0,05$). Quant à l'IMC, le lot LRM (28,3 kg/m²) a également montré la valeur la plus faible par rapport aux autres lots traités ($P < 0,05$).

De ce fait, l'administration des probiotiques a exercé un effet bénéfique sur quelques paramètres de l'obésité chez les lapins de notre étude. L'avantage de l'utilisation de cette biotechnologie alimentaire dans la prévention de l'obésité a été décrit dans de nombreux travaux scientifiques (**Kang et al., 2010; Khanna et al., 2021; Rondanelli et al., 2021**).

Nos résultats sont similaires à ceux de **Rondanelli et al., (2021)**, qui ont mené une étude sur des personnes obèses ayant un IMC entre 30 et 35 kg/m² et qui ont été traitées par 250 mg (5.0×10^9 ufc) de *Saccharomyces cerevisiae* variant *boulardii*, DBVPG 6763 et 500 UI de l'enzyme Superoxyde Dismutase (SOD) 2 fois/jour, pendant 60 jours. Ces personnes obèses ont montré une diminution significative du poids corporel, de l'IMC et de la masse grasse.

Une autre souche de *Lactobacillus gasseri* BNR17 (10^9 ufc/0.5 mL), isolée du lait maternel humain, a montré l'effet bénéfique sur la prévention de l'obésité chez des rats en surpoids ayant consommé un régime riche en lipides et ont montré une réduction significative du poids corporel ainsi que de la masse grasse blanche, après 12 semaines de traitement (**Kang et al., 2010**). En outre, nos résultats sont en accord avec ceux de **Khanna et al. (2021)**, qui ont rapporté que des rats traités par 1×10^9 *Lactobacillus pentosus* GSSK2 /0,1 mL, par jour en même temps qu'une consommation d'un régime hyperlipidique, pendant 12 semaines, ont montré une diminution significative du poids corporel, de l'IMC et de la CA par rapport au groupe témoin. Par ailleurs, d'autres études n'ont rapporté aucune amélioration des paramètres morphométriques comme le poids corporel de rats, nourris par 10^8 ufc/mL de *Bifidobacterium* FS3-1-1-2, pendant 6 semaines, comparés au groupe de rats obèses ayant consommé un régime hyperlipidique (**Yin et al., 2010**). De plus, **Wang et al. (2009)** n'ont constaté aucun effet positif sur les paramètres morphométriques de rats nourris avec un régime riche en cholestérol et traités par 1×10^8 ufc/mL de *Lactobacillus plantarium* MA2, pendant 5 semaines. Ces différences entre les résultats pourraient être liées soit à la spécificité de chaque souche de probiotique, ou bien à la courte durée du traitement dans les deux études précitées.

Les valeurs de la longueur et de la hauteur ont été très proches pour tous les lots de l'expérimentation. **Arias-Mutis et al. (2017)** ont rapporté que ces paramètres ne peuvent pas évoluer d'une façon significative chez le lapin à l'âge adulte. Ainsi, ces résultats sont proches de ceux de **Bouaziz et al. (2021)** qui n'ont pas trouvé de différences significatives pour ces paramètres chez des lapins traités par *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 et *Lactobacillus plantarium* 299v.

L'effet sexe pour les trois paramètres morphométriques dont le poids corporel ($P < 0,01$), la CA ($P < 0,05$) et l'IMC ($P < 0,05$), où les valeurs les plus élevées ont été enregistrées chez les femelles, montre quela relation entre l'obésité et le sexe est très complexe et, est généralement modérée par des variables supplémentaires telles que le type alimentaire, le statut hormonal et le stress (**Tronieri et al., 2017**). De plus, **Norberg et al. (2006)** ont rapporté que le sexe est un facteur très important pour étudier le développement du diabète de type 2 et du syndrome métabolique, en plus de l'IMC qui doit être étudié différemment chez les deux sexes car les mâles ont toujours des valeurs physiologiquement plus importantes que celles des femelles. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Bouaziz et al. (2021)**, qui ont rapporté que le poids corporel et l'IMC des lapins obèses sont supérieurs chez les femelles par rapport aux mâles.

Quant à l'interaction groupe x sexe observée pour l'IMC ($P < 0,05$), elle peut être liée à la différence du statut hormonal chez les deux sexes, car il a été rapporté que le métabolisme des œstrogènes et des androgènes était lié au microbiome intestinal, est impliqué dans le processus d'excrétion et de circulation des hormones sexuelles (**Yoon & Kim, 2021**). En effet, un traitement de 10 jours avec *Lactobacillus farciminis* paraît efficace chez les rats femelles contrairement aux mâles (**Yoon & Kim, 2021**). Une interaction entre le sexe et la composition du microbiote intestinal a été rapportée par **Collado et al. (2008)**, qui ont constaté une composition distincte du microbiote intestinal humain chez les femmes en fonction du poids et de l'IMC, pendant la grossesse. Ainsi, un poids plus élevé était corrélé à des concentrations plus élevées de Bacteroides, de Clostridium et de Staphylococcus.

L'interaction Sexe x Temps ($P < 0,01$) enregistrée pour le poids corporel qui est plus prononcée chez les femelles par rapport aux mâles, pourrait être expliquée par le rôle des hormones sexuelles dans la régulation de la prise du poids, notamment après la puberté. Une étude menée sur des rats a confirmé que la progestérone affecte la régulation du poids et l'œstradiol est le principal stéroïde ovarien influençant la régulation comportementale de

l'équilibre énergétique. Effectivement, un composé de type œstrogène pourrait être utilisé pour réduire le poids corporel et lutter contre l'obésité chez l'être humain (Wade, 1976).

Par ailleurs, une enquête réalisée en Angleterre en 1996 n'a trouvé aucune interaction entre l'âge et le sexe chez les personnes obèses ayant participé à cette étude (Wardle et al., 2002).

II.1.4. Le Régime riche en saccharose et en lipides pour l'induction du diabète et du syndrome métabolique

Le régime riche en saccharose et en lipides distribué pendant 24 semaines aux lapins de notre expérimentation, afin d'induire un diabète de type 2, a montré son efficacité chez les lapins de lignée ITEL V2006. Il a ainsi induit, une hyperglycémie à jeun (2,46g/L ; $P < 0,001$), une perturbation de la courbe du test d'HGPO ($P < 0,001$), qui donne une intolérance au glucose ainsi qu'une augmentation du pourcentage de l'HbA1c (12,11% ; $P < 0,001$), observées à partir de la 12^{ème} semaine de régime. Ces valeurs ont continué à augmenter pour atteindre leur maximum à la 24^{ème} semaine, notamment chez le groupe témoin malade comparé au témoin sain. Ces données des trois paramètres précités nous orientent vers un diagnostic d'un état de prédiabète chez ces lapins. Ainsi, d'après Barssotti et al. (2021), les sujets ayant une glycémie à jeun de 2,50 g/L, présentent un haut risque de diabète de type 2.

Nos résultats sont en accord avec ceux de (Yin et al., 2002; Arias-Mutis et al., 2017), qui ont rapporté qu'un régime riche en saccharose et en lipides consommé par le lapin peut affecter le métabolisme glucidique et créer un diabète de type 2.

Le mécanisme précis, sous-jacent à ces anomalies n'est pas complètement connu, mais la résistance à l'insuline dans le diabète a été attribuée à l'augmentation du tissu adipeux et des niveaux d'acides gras circulants (Alonso-Magdalena et al., 2011).

De même, le suivi des autres paramètres sanguins et morphométriques des lapins en même temps que le suivi de la glycémique, a permis d'observer à la fin de l'expérimentation une altération dans les valeurs de quelques paramètres tels que le profil lipidique, le poids corporel et la circonférence abdominale et par conséquent une obésité abdominale. Ces perturbations accompagnées par un état de prédiabète, a permis d'établir un diagnostic d'un syndrome métabolique.

En outre, il existe plusieurs définitions du syndrome métabolique (MetS), mais la plupart d'entre elles le décrivent comme un groupe d'altérations cardiovasculaires et métaboliques comme une obésité abdominale, une lipoprotéine haute densité réduite (HDL) et une augmentation du cholestérol, des lipoprotéines de basse densité (LDL), des triglycérides, une

intolérance au glucose et une hypertension. Ainsi, selon **Lozano et al. (2019)**, le diagnostic d'un syndrome métabolique, nécessite la présence de trois de ces cinq critères. Dans la présente étude, quatre critères sur cinq dont l'intolérance au glucose (état de prédiabète), la dyslipidémie caractérisée par l'augmentation des triglycérides, du LDL et du cholestérol total et la réduction de l'HDL, en plus de l'obésité abdominale, ont été constatés. En effet, selon **Rodríguez-Correa et al. (2020)**, les paramètres métaboliques les plus couramment utilisés pour déterminer la présence d'un syndrome métabolique sont, la mesure de la circonférence abdominale, les taux de triglycérides sériques et de la glycémie à jeun.

Helfenstein et al. (2011) et **Arias-Mutis et al. (2017)** ont rapporté que les lapins pouvaient développer un syndrome métabolique après une longue durée de consommation d'un régime diabétogénique. Aussi, l'altération du profil lipidique est un bon indicateur de la réussite d'une induction d'un syndrome métabolique. En outre, une étude réalisée par **Ning et al. (2015)**, sur l'induction du diabète de type 2 et d'une athérosclérose en utilisant 30 % de fructose et 10 % d'huile de noix de Cocco, a montré un changement significatif dans les valeurs des paramètres lipidiques (CT, TG, LDL et VLDL), chez les lapins Watanabe. Par contre, l'HDL n'a pas montré de différences significatives. De plus, une obésité abdominale chez le lapin, après une induction du syndrome métabolique par une alimentation riche en saccharose et en lipides a été étudiée par **Zhao et al. (2008)**. De même, une étude réalisée sur des rats a montré que la consommation d'un régime hyperlipidique, pendant 12 semaines a induit un syndrome métabolique dont une obésité abdominale associée avec une dyslipidémie (**Touati et al. 2011**).

Enfin, le régime riche en saccharose et en lipides utilisé dans la présente étude a montré son efficacité dans l'induction du diabète et du syndrome métabolique chez les lapins de la lignée ITELV2006. Ainsi, le lapin de cette lignée pourrait être exploité dans les futurs travaux comme un modèle expérimental apte à développer un syndrome métabolique.

II.1.5. Influence des probiotiques sur le syndrome métabolique

Les quatre paramètres du syndrome métabolique dont l'intolérance au glucose, la dyslipidémie, l'augmentation des LDL et des triglycérides, la diminution de HDL et l'augmentation de la circonférence abdominale, sont améliorés chez les lapins traités par les trois souches de probiotiques ; *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 et *Lactobacillus rhamnosus* GG. Ainsi, la souche *Bifidobacterium adolescentis*, a donné des résultats encourageants sur des rats ayant une hyperglycémie et une intolérance

au glucose suite à une induction du syndrome métabolique par un régime riche en lipides (Chen et al., 2012)

De plus, Wang et al. (2015) ont rapporté que les souches de probiotiques ; *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4270 *Lactobacillus rhamnosus* I-3690 et *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* I-2494, ont amélioré significativement les paramètres du syndrome métabolique. De même, d'autres études in vivo ont montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG ou de *Lactobacillus sakei* NR28, pouvait diminuer le gain de poids corporel chez la souris (Ji et al., 2012). Ainsi, une supplémentation par un yaourt contenant *Lactobacillus acidophilus* La5 et *Bifidobacterium lactis* Bb12 ont présenté une diminution de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée chez des personnes ayant un diabète de type 2 associé à un syndrome métabolique (Ejtahed et al., 2012).

Actuellement, il existe des preuves issues d'études animales et humaines démontrant l'interaction entre la modulation du microbiote intestinal et divers composants du syndrome métabolique. Par ailleurs, le mécanisme impliqué dans l'amélioration de certains désordres n'est pas encore élucidé. Ainsi, compte tenu de l'évolution des connaissances sur la façon dont les probiotiques interagissent avec le microbiote intestinal, il y a eu un intérêt croissant pour l'exploration de l'effet des probiotiques sur des constituants du syndrome métabolique (Cani & Van Hul, 2015). Plusieurs mécanismes principaux ont été proposés par He & Shi, (2017), pour expliquer l'action des probiotiques dans l'amélioration du syndrome métabolique. Le premier mécanisme consiste à augmenter la production des acides gras de courtes chaînes, l'activité des BSH (sels biliaires hydrolase) et à améliorer l'inflammation de bas grade, la stéatose hépatique, l'intolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline.

Conclusion

Les résultats de l'expérimentation 2, ont montré une augmentation significative dans le temps des valeurs des paramètres étudiés suite à une induction d'un diabète de type 2 et d'un syndrome métabolique, par un régime diabétogène, dont la glycémie à jeun, l'HbA1c, le CT, LDL, les TG, l'URE, la CREA, l'ASAT, l'ASAT/ALAT, la GGT, l'ALAT, la PAL, le poids corporel, la CA, le rapport CA/L, l'IMC et une diminution significative des valeurs de l'HDL, les PT et l'ALB. Néanmoins, une amélioration dans les valeurs de ces paramètres, ainsi que du diabète de type 2 et du syndrome métabolique a été observée chez tous les lots, des deux groupes supplémentés par les trois souches de probiotiques, comparés au lot témoin malade,

particulièrement, dans les lots du groupe 1, qui ont reçu les probiotiques à partir de 5 semaines d'âge.

DISCUSSION GENERALE

DISCUSSION GENERALE

A partir des résultats des deux parties expérimentales, il a été constaté que les probiotiques ont une influence sur les lapins sains et malades. Ces souches utilisées dans notre étude ont permis de modifier d'une façon positive certains paramètres biochimiques, hématologiques et zootechniques chez les animaux sains et aussi quelques paramètres biochimiques et morphométriques des lapins malades après une consommation d'un régime diabétogénique riche en saccharose et en lipides. De même, ces probiotiques n'ont pas altéré la fonction hépatique et rénale que ce soit chez les animaux sains ou bien malades.

Ainsi, après une comparaison entre les résultats des deux expérimentations, le traitement des lapins par la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745a donné les meilleurs résultats pour la glycémie et le profil lipidique. Une diminution de la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides, a été observée chez les lapins sains même après l'arrêt du traitement entre le 30^{ème} et 45^{ème} jours. Aussi, l'amélioration de ces paramètres a été enregistrée au cours des 24 semaines de l'induction du diabète de type 2 et du syndrome métabolique, surtout chez les lapins malades ayant consommé les probiotiques à partir de 5 semaines d'âge (groupe 1). Cette levure a également montré les meilleurs résultats pour les deux paramètres protéiques étudiés dans les deux expérimentations. Ces données peuvent être interprétées chez les animaux sains, par une bonne assimilation des protéines alimentaires et chez les animaux malades par un effet hépato-protecteur, contre une éventuelle stéatose résultant de l'induction d'un diabète de type 2 et d'un syndrome métabolique. De même, cette hypothèse pourrait être renforcée par les résultats de l'ALAT dans la deuxième expérimentation, chez le lot traité par cette levure et qui était le seul présentant des valeurs significativement inférieures ($P < 0,05$), à celles du témoin malade.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Everard et al. (2014)**, qui ont noté que le traitement des souris diabétiques *db/db* et obèses (génétiquement modifiées), par *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, a montré une amélioration de l'ensemble des paramètres associés au diabète et à l'obésité, notamment ceux du profil lipidique et hépatique. Aussi, selon les mêmes auteurs, l'analyse du microbiote intestinal, a montré que *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modifiait d'une manière significative la composition du microbiote intestinal avec une proportion accrue de Bacteroïdètes. Selon **Zhang et al. (2015)**, une augmentation de la proportion de Firmicutes et une diminution la proportion de Bacteroïdètes sont associés à l'obésité et au diabète de type 2. De ce fait, le microbiote

intestinal peut jouer un rôle important dans la régulation des taux du glucose et des lipides sanguins, mais cela reste dépendant de l'âge, du sexe et de la génétique de l'hôte.

Ces résultats préliminaires dans l'amélioration du profil lipidique, ainsi que de la glycémie, pourraient apporter un avantage particulier dans les recherches menées pour le traitement et la prévention du diabète de type 2 et du syndrome métabolique notamment en utilisant le lapin comme modèle animal expérimental. Cela pourrait en outre, être considéré comme une stratégie alternative pour la prévention des maladies métaboliques et cardiovasculaires chez les animaux et l'homme (**Cavallini et al., 2009; Amar et al., 2011; Zhao et al., 2020**)

Concernant *Lactobacillus rhamnosus* GG, il a présenté des résultats encourageant dans les deux parties expérimentales, où un effet sur le poids a été identifié dans les deux situations. Les lapins sains traités par ce probiotique ont ainsi montré une amélioration du poids pendant la période de finition, durant les 30 jours de supplémentation. Par contre, le gain du poids après 24 semaines d'induction dans ce lot, surtout pour les lapins ayant consommé les probiotiques à partir de 5 semaines d'âge (Groupe 1), a été modéré, comparé au lot témoin malade et aux autres lots traités par les probiotiques. Ce résultat a été renforcé par une valeur réduite de l'IMC, ce qui confirme que l'administration de cette souche pourrait participer dans la lutte contre l'obésité. En outre, d'après **Ji et al. (2018)**, des souris obèses ont montré des niveaux du rapport Firmicutes/Bacteroïdètes, plus élevés principalement associés aux nombres augmentés de, *Allobaculum*, *Oscillospira* et *Ruminococcus*, suite à une induction par un régime riche en lipides. Par ailleurs, les sujets traités par *Lactobacillus rhamnosus* GG ont montré une diminution des Firmicutes en particulier une réduction significative d'*Oscillospira*, avec une augmentation du nombre des Lactobacilles. Ces auteurs ont ainsi rapporté que *Lactobacillus rhamnosus* GG est capable de contrôler le gain du poids et d'autres paramètres de l'obésité, chez des souris obèses. Ainsi, cette souche a prouvé son effet sur la régulation du poids corporel que ce soit dans l'amélioration du gain de poids afin d'obtenir un poids d'abattage idéal avec un indice de consommation réduit (**Fesseha et al., 2021**) ou bien dans la lutte contre l'obésité (**Oguntoye et al., 2021**). Il faut noter que ce probiotique a également présenté les résultats les plus pertinents pour les paramètres hématologiques des deux lignées, rouges et blanches et des taux plasmatiques du fer et du calcium chez les lapins sains, où les valeurs les plus importantes ont été enregistrées après l'arrêt du traitement entre le 45^{ème} et le 60^{ème} jour de la première expérimentation.

Quant à la souche de *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, elle a montré un changement positif de certains paramètres étudiés dans les deux expérimentations, tel que le

taux du potassium et le nombre des neutrophiles dans la première expérimentation et parallèlement une amélioration significative des taux de l'HDL dans la deuxième partie. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Bouaziz et al. (2021)**, qui ont rapporté que cette souche peut améliorer les taux plasmatiques de l'HDL chez des lapins obèses de la lignée ITELV2006. **Bubnov et al. (2017)** ont rapporté que l'administration de *Bifidobacterium animalis* VKL et *Bifidobacterium animalis* VKB, chez des souris obèses ayant une dyslipidémie, est corrélée positivement avec une augmentation de l'abondance des *Bifidobacterium* spp. et *Lactobacillus* spp. qui semblent diminués chez les souris obèses et hypercholestérolémiques, caractérisées par une augmentation du nombre des Firmicutes.

Nos résultats ont montré que les probiotiques ont des effets à long terme, même après l'arrêt du traitement, ils continuent à exercer leurs effets sur quelques paramètres biochimiques, ioniques et hématologiques et leur administration à un âge précoce peut donner de meilleurs résultats. **Hlivak et al. (2005)** ont rapporté que certaines souches de probiotiques ont gardé leurs effets positifs même après une interruption d'administration de 4 semaines. Aussi, **Alander et al. (1999)** ont rapporté que la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG peut persister dans les muqueuses du côlon des humains même après sa disparition des échantillons fécaux. Ainsi, ce résultat peut avoir une importance dans l'élucidation des mécanismes de persistance de certains effets de probiotiques après l'arrêt du traitement.

D'autre part, l'amélioration des paramètres des lapins malades ayant consommé les probiotiques à partir de 5 semaines d'âge, pourrait être liée à l'équilibre du microbiote au début de la vie. Effectivement, les mammifères naissent stériles, puis ils sont colonisés par des micro-organismes de la mère issus du microbiote vaginal et intestinal et du milieu environnant et qui participent au développement de la flore durant les premières années de vie (**Donnet-Hughes et al., 2010**). Cet équilibre exerce ses effets sur la santé au fil du temps (avec l'âge de l'hôte) et c'est pour cette raison que la modulation de la composition de cette flore par les probiotiques est considérée comme une approche préventive visant à restaurer l'homéostasie microbienne, afin de prévenir ou de minimiser les complications de certains désordres métaboliques en relation avec une dysbiose tels que le diabète de type 2 et le syndrome métabolique (**Tamburini et al., 2016**). En addition, une supplémentation par les probiotiques à un âge précoce chez les nouveaux nés, pourrait influencer positivement la composition du microbiote intestinal et de prévenir certaines maladies (**Rutten et al., 2015**).

Enfin, les résultats des deux expérimentations ont permis de constater une spécificité de chaque souche de probiotique vis-à-vis des paramètres étudiés, *Saccharomyces boulardii*

DISCUSSION GENERALE

pour certains paramètres du métabolisme glucidique, lipidique et protéique, *Lactobacillus rhamnosus* GG pour la régulation du poids et certains paramètres hématologiques et ioniques et *Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis* BB-12 a montré une spécificité vis-à-vis de l'HDL et du potassium.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

La modulation de la composition du microbiote intestinal par les trois souches de probiotiques, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, pendant 30 jours dans la première expérimentation et 24 semaines dans la deuxième, a exercé un effet positif sur quelques paramètres sanguins et zootechniques des lapins sains et a montré une amélioration dans les valeurs de certains paramètres utilisés pour le diagnostic d'un diabète de type 2 et d'un syndrome métabolique, induits après la consommation d'un régime diabétogénique riche en saccharose et en lipides pendant 24 semaines et n'ont montré aucun effet toxique sur les reins et sur le foie.

Ainsi, le mécanisme d'action des probiotiques dans la modulation de la population microbienne au niveau de l'intestin paraît complexe et semble être différent d'une souche à une autre et dépendant du sexe, de l'âge et de la race.

En effet, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 a présenté les résultats les plus pertinents concernant les constantes biochimiques telles que la diminution de la glycémie à jeun des lapins sains, même après l'arrêt de l'administration des probiotiques entre le 30^{ème} et le 45^{ème} jour et une amélioration de la glycémie à jeun, de l'HGPO et l'HbA1c, enregistrés après 24 semaines d'induction du diabète de type 2 et du syndrome métabolique. En outre, la modification bénéfique du profil lipidique chez les lapins sains et malades ayant reçu ce probiotique, est caractérisée principalement par une diminution significative et une amélioration des taux du cholestérol, de LDL et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation significative des protéines totales et de l'albumine. En plus, ce probiotique a présenté chez les lapins sains une diminution du taux de sodium et une augmentation du taux de l'urée, des globules rouges, d'hémoglobine, des globules blancs et des neutrophiles. Parallèlement, il a continué à exercer son effet bénéfique en améliorant ces quatre derniers paramètres hématologiques, même après l'arrêt du traitement entre le 45^{ème} et le 60^{ème} jour.

Par ailleurs, le groupe traité avec *Lactobacillus rhamnosus* GG, a présenté des valeurs d'érythrocytes, d'hémoglobine, de leucocytes, de neutrophiles, de calcium et de fer supérieures à celles des autres groupes chez les lapins sains où les valeurs les plus élevées ont été enregistrées au 60^{ème} jour (après l'arrêt du traitement). Il a également montré une diminution du

poids et de l'IMC à la fin de la deuxième expérimentation chez les lapins malades. De plus, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, a permis d'augmenter le taux de potassium et d'améliorer les neutrophiles chez les lapins sains et le taux de l'HDL chez les lapins malades. D'autre part, les lapins malades traités par les probiotiques à partir de 5 semaines d'âge (groupe 1) ont montré de meilleurs résultats comparés aux lapins traités à partir de 13 semaines d'âge (groupe 2).

Les probiotiques semblent également être dépendant du temps d'administration, car ils peuvent excuser leurs effets sur certains paramètres biochimiques, ioniques et hématologiques, même après l'arrêt du traitement et s'avèrent être plus efficaces et donner de meilleurs résultats sur les paramètres biochimiques et morphométriques altérés, en diminuant les dégâts associés au diabète de type 2 et au syndrome métabolique, lorsqu'ils sont administrés à un âge précoce.

De ce fait, l'administration précoce de ces souches de probiotiques pourrait avoir un effet préventif et à long terme, contre les complications et pour l'amélioration de quelques maladies métaboliques.

Enfin, ces résultats pourraient être un outil essentiel et une stratégie clé pour moduler la composition du microbiote intestinal et améliorer les paramètres, afin de prévenir certains désordres métaboliques. Ils pourraient également être un outil clinique permettant d'optimiser la biodisponibilité de certains ions alimentaires et d'améliorer le statut immunitaire des lapins et/ou d'autres espèces. De même, cette supplémentation pourrait être une alternative biotechnologique pour optimiser la production en élevage cunicole.

RECOMMENDATIONS
&
PERSPECTIVE

Au cours de ces dernières années, le rôle du microbiote intestinal dans la santé est de mieux en mieux compris grâce au développement des approches de la métagénomique et de la métabolomique. Ainsi, la modulation de ce dernier par les probiotiques a pris une grande part dans les recherches scientifiques pour améliorer davantage les connaissances, sur leurs effets ainsi que leurs mécanismes d'action.

Bien que les souches de probiotiques étudiées aient permis d'obtenir des résultats encourageants, que ce soit dans le domaine biomédical ou bien dans l'amélioration des caractères zootechniques chez les animaux de rente, il serait important de mieux comprendre les interactions entre les effets de ces souches et les facteurs agissant sur la physiologie de l'animal ou de l'être humain, y compris les interactions qui dépendent de la race, du sexe, de l'âge, du climat et du type d'alimentation. Ainsi, la recherche des mécanismes expliquant ces interactions seront considérés comme un défi pour les futures études.

Il est à noter que le traitement par les probiotiques chez les animaux de rente a si bien été développé chez les bovins, les ovins et la volaille, alors que les recherches chez le lapin et l'être humain, résident insuffisantes par rapport à ces espèces. De ce fait, l'utilisation des lapins dans les recherches in vivo, la comparaison entre d'autres races de lapins et l'utilisation de modèles humains, aideraient à mieux développer les recherches. De plus, une augmentation dans le nombre d'échantillons (animaux), en particulier pour déterminer l'effet des probiotiques sur l'amélioration des caractères zootechniques chez les animaux de rente est préconisée.

D'autres études seront nécessaires pour comparer l'effet des trois souches que nous avons ciblées et celui des antibiotiques utilisés comme promoteurs de croissance, notamment chez les lapins de lignée ITEL V2006.

Il serait important de chercher d'autres effets positifs et négatifs des probiotiques, utilisés à long terme chez les animaux et l'être humain. Ainsi, le choix de la souche et la dose efficace ou bien d'un mélange de plusieurs souches, pour donner des résultats optimaux recherchés, doit également être pris en considération. Il faut noter qu'un manque de données bibliographiques a été remarqué concernant la levure utilisée dans notre étude, que ce soit chez les animaux ou bien chez l'être humain, notamment pour son effet sur les maladies métaboliques, comparé aux autres souches étudiées.

RECOMMANDATIONS & PERSPECTIVES

De plus, un manque de données sur les valeurs de références et les valeurs usuelles chez la lignée ITELV2006, pourrait être l'objectif de futures recherches en biochimie clinique.

Enfin, des analyses approfondies sur la composition du microbiote intestinal chez le lapin et comment une supplémentation par ces microorganismes peut moduler cette composition afin d'obtenir des effets bénéfiques sur la santé, feront l'objet d'une future publication internationale dans un futur proche.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anonyme 1 (2009)
In: <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-04-4.htm>. Consulté le 14.05.2020.
2. Anonyme 2 (2010)
: In: <https://lab25.pagespersoorange.fr/FT/chutoulouse/hemogramme.pdf>. Consulté le 08.12.2021.
3. Anonyme 3 (2018)
In: https://www.acstrasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Enseignement_tecnologique/Ressources_pedagogiques/Concours_general_STL/CGbio_ecrit_2010_Les_probiotiques.pdf. Consulté le 13.6.2020
4. Abd El-Gawad, I. A., Abou Elsamh, M. M., Saleh, F. A., & Rayan, E. A. (2014). Bioavailability of Ca, P and Zn and bone mineralization in rats fed yoghurt and soy-yoghurt containing bifidobacteria. *European Journal of Nutrition & Food Safety*, 110-126.
5. Abdel-Azeem, A., Hassan, A., Basyony, M., & Abu Hafsa, S. H. (2018). Rabbit growth, carcass characteristic, digestion, caecal fermentation, microflora, and some blood biochemical components affected by oral administration of anaerobic probiotic (ZAD®). *Egyptian Journal of Nutrition and Feeds*, 21(3), 693-710.
6. Abdelhady, D. H., & El-Abasy, M. A. (2015). Effect of Prebiotic and Probiotic on Growth, Immuno-hematological responses and Biochemical Parameters of infected rabbits with *Pasteurella multocida*. *Benha Veterinary Medical Journal*, 28(2), 40-51.
7. Abecia, L., Fondevila, M., Balcells, J., Edwards, J. E., Newbold, C. J., & McEwan, N. R. (2005). Molecular profiling of bacterial species in the rabbit caecum. *FEMS microbiology letters*, 244(1), 111-115.
8. Abrams, G. D., Bauer, H., & Sprinz, H. (1962). Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice. *Lab. Investig.*, 12, 355-364.
9. Adili, N. (2007). Etude morphométrique des globules rouges des ruminants domestiques. *Mem, Mag. Batna. Algerie*. 80p.
10. Afolayan, A. O., Adetoye, A., & Ayeni, F. A. (2018). Beneficial microbes: Roles in the era of antimicrobial resistance. *Antimicrobial resistance-A global threat*.
11. Ahemen, T., Abu, A., & Gbor, V. (2013). Haematological and serum biochemical parameters of rabbits fed varying dietary levels of water spinach (*Ipomoea aquatic*) leaf meal. *Advances in Applied Science Research*, 4(2), 370-373.
12. Ahmed, M. H., Ghatge, M. S., & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem*, 94, 345-382. doi:10.1007/978-3-030-41769-7_14
13. Ahmed, S., & Spence, J. D. (2021). Sex differences in the intestinal microbiome: interactions with risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease. *Biology of Sex Differences*, 12(1), 35. doi:10.1186/s13293-021-00378-z
14. Akaza, H. (2012). Prostate cancer chemoprevention by soy isoflavones: role of intestinal bacteria as the “second human genome”. *Cancer science*, 103(6), 969-975.

15. AL-Zaiadi, R., & AL-Shekdhaheer, A. (2016). Effective dosage of The probiotics *Saccharomyces. boulardii* and *Lactobacillus. planetarium* on lipids profile levels of Rabbits. *Al-Kufa University Journal for Biology*. 2016 (2). 1-7.
16. Alam, C., Bittoun, E., Bhagwat, D., Valkonen, S., Saari, A., Jaakkola, U., Hänninen, A. (2011). Effects of a germ-free environment on gut immune regulation and diabetes progression in non-obese diabetic (NOD) mice. *Diabetologia*, 54(6), 1398-1406. doi:10.1007/s00125-011-2097-5
17. Alander, M., Satokari, R., Korpela, R., Saxelin, M., Vilpponen-Salmela, T., Mattila-Sandholm, T., & von Wright, A. (1999). Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Applied and environmental microbiology*, 65(1), 351-354.
18. Alatraste, P. V. M., Arronte, R. U., Espinosa, C. O. G., & Cuevas, M. d. l. Á. E. (2014). Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutricion hospitalaria*, 29(3), 582-590.
19. Alayande, K. A., Aiyegoro, O. A., & Ateba, C. N. (2020). Probiotics in animal husbandry: applicability and associated risk factors. *Sustainability*, 12(3), 1087.
20. Alkhalaf, A., Alhaj, M., & Al-Homidan, I. (2010). Influence of probiotic supplementation on blood parameters and growth performance in broiler chickens. *Saudi journal of biological sciences*, 17(3), 219-225. doi:10.1016/j.sjbs.2010.04.005
21. Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(6), 346-353.
22. Alziadi, R. E., & Gatea, E. A. (2009). Evaluate the effectiveness of oral dosage with probiotic bacteria *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus planetarium* and *Lactobacillus reuteri* on some immune indicators in rabbits. *Journal of Global Pharma Technology*. 10 (11). 76-81p.
23. Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermúdez-Humarán, L. G., Lahtinen, S. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO molecular medicine*, 3(9), 559-572.
24. Amaravadhi, S. C., Mallam, M., Manthani, G. P., & Komireddy, K. R. (2012). Effect of dietary supplementation of probiotics and enzymes on the haematology of rabbits reared under two housing systems. *Veterinary World*, 5(12), 748.
25. Amat, C., Planas, J., & Moreto, M. (1996). Kinetics of hexose uptake by the small and large intestine of the chicken. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 271(4), R1085-R1089.
26. Amber, K., Yakout, H., & Hamed Rawya, S. (2004). Effect of feeding diets containing yucca extract or probiotic on growth, digestibility, nitrogen balance and caecal microbial activity of growing New Zealand white rabbits. Paper presented at the Proceedings of the 8th World Rabbit Congress.
27. Ammerman, C., & Goodrich, R. (1983). Advances in mineral nutrition in ruminants. *Journal of Animal Science*, 57(suppl_2), 519-533.
28. Anandan, R., Dharumadurai, D., & Manogaran, G. P. (2016). An introduction to actinobacteria. In *Actinobacteria-Basics and Biotechnological Applications*: Intechopen. . <http://DOI: 10.5772/62329>
29. Andrieux, C., & Sacquet, E. (1983). Effect of microflora and lactose on the absorption of calcium, phosphorus and magnesium in the hindgut of the rat. *Reproduction Nutrition Développement*, 23(2A), 259-271.
30. Angulo, N., de Szarvas, S. B., Guevara, H., Gonzalez, D., & Hernandez, A. (2015). Tests of liver function in obese school children. *Investigacion clinica*, 56(1), 13-24.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

31. Ardiaca, M., Bonvehí, C., & Montesinos, A. (2013). Point-of-care blood gas and electrolyte analysis in rabbits. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 16(1), 175-195.
32. Ardouni, S. (2013). Hémogramme: avancées actuelles. *Thèse de doctorat en pharmacie*, , Rabat, Maroc.63p.
33. Arias-Mutis, Ó. J., Genovés, P., Calvo, C. J., Díaz, A., Parra, G., Such-Miquel, L., Zarzoso, M. (2018). An experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit: methodological considerations, development, and assessment. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*(134), e57117.
34. Arias-Mutis, O. J., Marrachelli, V. G., Ruiz-Saurí, A., Alberola, A., Morales, J. M., Such-Miquel, L., Zarzoso, M. (2017). Development and characterization of an experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit. *PLoS ONE*, 12(5), e0178315.
35. Armuzzi, A., Cremonini, F., Bartolozzi, F., Canducci, F., Candelli, M., Ojetti, V., Pola, P. (2001). The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 15(2), 163-169.
36. Aron-Wisnewsky, J., & Clément, K. (2016). The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nature Reviews Nephrology*, 12(3), 169.
37. Aron-Wisnewsky, J., Lefevre, C., & Bindels, L. B. (2022). Interactions entre les traitements du diabète et le microbiote intestinal : état des connaissances et perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 16(2), 148-159. doi:https://doi.org/10.1016/j.mmm.2022.01.004
38. Assane, M., Gongnet, G., Coulibaly, A., & Sere, A. (1993). Influence du rapport calcium/phosphore de la ration sur la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie de la lapine en gestation. *Reproduction Nutrition Development*, 33(3), 223-228.
39. Aulbach, A., & Amuzie, C. (2017). Biomarkers in nonclinical drug development. In *A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development*. 447-471.
40. Ayo-Ajasa, O., Aina, A., Sowande, O., Egbeyale, L., Ozoje, M., Agaviezor, B., & Abel, F. (2015). Haematology and serum profile of rabbits due to generation interval, housing systems and sex. *Nigerian Journal of Animal Production*, 42(1), 60–70.
41. Ayyat, M. S., Al-Sagheer, A. A., Abd El-Latif, K. M., & Khalil, B. A. (2018). Organic Selenium, Probiotics, and Prebiotics Effects on Growth, Blood Biochemistry, and Carcass Traits of Growing Rabbits During Summer and Winter Seasons. *Biological trace element research*, 186(1), 162-173. doi:10.1007/s12011-018-1293-2
42. Azad, M., Kalam, A., Sarker, M., Li, T., & Yin, J. (2018). Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview. *BioMed research international*, 2018.
43. Baars, A., Oosting, A., Lohuis, M., Koehorst, M., El Aidy, S., Hugenholtz, F., Fransen, F. (2018). Sex differences in lipid metabolism are affected by presence of the gut microbiota. *Scientific reports*, 8(1), 13426. doi:10.1038/s41598-018-31695-w
44. Bacevic, M., Rompen, E., Radermecker, R., Drion, P., & Lambert, F. (2020). Practical considerations for reducing mortality rates in alloxan-induced diabetic rabbits. *Heliyon*, 6(6), e04103.
45. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15718-15723.
46. Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., Finlay, B. B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell host & microbe*, 12(5), 611-622.
47. Bain, B. J. (2017). Structure and function of red and white blood cells. *Medicine*, 45(4), 187-193.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

48. Barde, I., Rauwel, B., Marin-Florez, R. M., Corsinotti, A., Laurenti, E., Verp, S., Trono, D. (2013). A KRAB/KAP1-miRNA Cascade Regulates Erythropoiesis Through Stage-Specific Control of Mitophagy. *Science*, 340(6130), 350-353. doi:10.1126/science.1232398
49. Barone, R., Pavaux, C., Blin, P., & Cuq, P. (1973). Atlas of rabbit anatomy. Atlas of rabbit anatomy. *Masson & Cie Soulisse et Cassegrain*. (1) 169: 219p
50. Barssotti, L., Abreu, I. C. M. E., Brandão, A. B. P., Albuquerque, R. C. M. F., Ferreira, F. G., Salgado, M. A. C., Cunha, T. S. (2021). *Saccharomyces boulardii* modulates oxidative stress and renin angiotensin system attenuating diabetes-induced liver injury in mice. *Scientific reports*, 11(1), 9189. doi:10.1038/s41598-021-88497-w
51. Bassiony, S. S., Al-Sagheer, A. A., El-Kholy, M. S., Elwakeel, E. A., Helal, A. A., & Alagawany, M. (2021). Evaluation of *Enterococcus faecium* NCIMB 11181 and *Clostridium butyricum* probiotic supplements in post-weaning rabbits reared under thermal stress conditions. *Italian Journal of Animal Science*, 20(1), 1232-1243.
52. Basu, R., Dalla Man, C., Campioni, M., Basu, A., Klee, G., Toffolo, G., Rizza, R. A. (2006). Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes*, 55(7), 2001-2014.
53. Beaugeri, L., & Sokol, H. (2014). Les fondamentaux de la pathologie digestive. *CDU-HE/Editions Elsevier-Masson*. In: <https://www.snfge.org/actualite/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive>. Consulté le 18.01.2020.
54. Beaumont, C., & Karim, Z. (2013). Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*, 34(1), 17-25.
55. Beaumont, M., Paës, C., Mussard, E., Knudsen, C., Cauquil, L., Aymard, P., Fourre, S. (2020). Gut microbiota derived metabolites contribute to intestinal barrier maturation at the suckling-to-weaning transition. *Gut microbes*, 11(5), 1268-1286.
56. Begley, M., Hill, C., & Gahan, C. G. (2006). Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Applied and environmental microbiology*, 72(3), 1729-1738.
57. Bellier, S., & Cordonnier, N. (2010). Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010(420), 27-42. doi:[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(10\)70419-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(10)70419-6)
58. Ben Salah, R., Trabelsi, I., Hamden, K., Chouayekh, H., & Bejar, S. (2013). *Lactobacillus plantarum* TN8 exhibits protective effects on lipid, hepatic and renal profiles in obese rat. *Anaerobe*, 23, 55-61. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.07.003>
59. Benali, N., Ainbaziz, H., Dahmani, Y., Djellout, B., Belabbas, R., Tennah, S., Temim, S. (2018). Effet de la teneur énergétique de l'aliment sur les performances et certains paramètres biologiques de lapins en croissance. *Livestock Research for Rural Development*. 30(51). In: <http://www.lrrd.org/lrrd30/3/na.be30051.html>. Consulté le 16.03.2020.
60. Bernalier-Donadille, A. (2004). Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme. *Flore microbienne intestinale. Physiologie et pathologie digestive, Montrouge, France*. In: <https://www.em-consulte.com/article/79238/les-fonctions-majeures-du-microbiote-intestinal>. consulté le: 17.02.2019.
61. Bernard, S., Dubin, J., Madec, Y., & Le Cam, M. (1966). Sur les variations de quelques activités enzymatiques dans le globule rouge humain, au cours de diverses circonstances physiologiques et pathologiques. *Clinica Chimica Acta*, 14(3), 300-310.
62. Bernini, L. J., Simão, A. N. C., Alfieri, D. F., Lozovoy, M. A. B., Mari, N. L., de Souza, C. H. B., Costa, G. N. (2016). Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*, 32(6), 716-719.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

63. Berthélémy, S. (2014). L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(538), 53-55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.06.011>
64. Berwert, L., Vogt, B., & Burnier, M. (2010). Hypernatrémie: une question d'eau. *Revue médicale suisse*(238), 444.
65. Besançon, P., Lebas, F., & Colette, K. (1969). Utilisation digestive réelle et rétention du calcium par le lapin en croissance recevant un régime riche en calcium et en phosphore. *Annales de zootechnie, NRA/EDP Sciences*. 18 (4). 437-443p.
66. Billett, H. H. (1990). Hemoglobin and hematocrit. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3^{ème} édition. Boston: Butterworths (151). In: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK259/>
67. Black, D. M., Gilardi, K. V., Hamilton, L. P., Williams, E., Williams, D. F., Kelly, P. A., & Gardner, I. (2009). Hematologic and biochemistry reference values for the endangered riparian brush rabbit (*Sylvilagus bachmani riparius*). *Journal of wildlife diseases*, 45(2), 491-496.
68. Blas, E., & Gidenne, T. (1998). Digestion of starch and sugars. *The nutrition of the rabbit*, 17-38.
69. Bolnick, D. I., Snowberg, L. K., Hirsch, P. E., Lauber, C. L., Org, E., Parks, B., . . . Svanbäck, R. (2014). Individual diet has sex-dependent effects on vertebrate gut microbiota. *Nature communications*, 5(1), 1-13.
70. Bonaiti, V. (2012). *Importance de la flore microbienne intestinale dans les pathologies humaines*.
71. Bouaziz, A., Dib, A. L., Lakhdara, N., Kadja, L., Espigares, E., Moreno, E.,Gagaoua, M. (2021). Study of Probiotic Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and *Lactobacillus plantarum* 299v Strains on Biochemical and Morphometric Parameters of Rabbits after Obesity Induction. *Biology*, 10(2), 131.
72. Bouget, C. (2020). Protéines et acides aminés: utilisations par les sportifs et conseils à l'officine. In: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03040250>. Consulté le 28.12.2021.
73. Bouguerra, A. (2012). Contribution à l'évaluation des performances zootechniques du lapin de population locale élevé en semi plein air. *Mem, Mag, Alger. Algerie*. 13-34p.
74. Bouhaf, L., Moudilou, E. N., Exbrayat, J. M., Lahouel, M., & Idoui, T. (2015). Protective effects of probiotic *Lactobacillus plantarum* BJ0021 on liver and kidney oxidative stress and apoptosis induced by endosulfan in pregnant rats. *Renal Failure*, 37(8), 1370-1378. doi:10.3109/0886022X.2015.1073543
75. Bounous, D., & Stedman, N. (2000). Normal avian hematology: chicken and turkey. *Schalm's veterinary hematology* (ed. BF Feldman, JG Zinkl & NC Jain), 1147-1154.
76. Bourke, E., Milne, M., & Stokes, G. (1966). Caecal pH and ammonia in experimental uraemia. *Gut*, 7(5), 558.
77. Boussarie, D. (1999). Hématologie des rongeurs et lagomorphes de compagnie. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 1(72). 209-216.
78. Bovera, F., Lestingi, A., Iannaccone, F., Tateo, A., & Nizza, A. (2012). Use of dietary mannanoligosaccharides during rabbit fattening period: Effects on growth performance, feed nutrient digestibility, carcass traits, and meat quality. *Journal of Animal Science*, 90(11), 3858-3866.
79. Braga, F., & Panteghini, M. (2013). Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(9), 1719-1726. doi:doi:10.1515/cclm-2013-0060
80. Braunstein, E. (2018). Iron Deficiency Anemia In: MSD Manual Professional Version. Kenilworth, NJ, USA: Merck & Co. In: Inc. In: <https://www.msmanuals.com/home/blood-disorders/anemia/iron-deficiency-anemia>. Consulté le: 13. 02.2021.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

81. Briand, F., Sulpice, T., Giammarinaro, P., & Roux, X. (2019). *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 changes lipidemic profile and gut microbiota in a hamster hypercholesterolemic model. *Beneficial microbes*, 10(5), 555-567.
82. Bridgewater, L. C., Zhang, C., Wu, Y., Hu, W., Zhang, Q., Wang, J., Zhao, L. (2017). Gender-based differences in host behavior and gut microbiota composition in response to high fat diet and stress in a mouse model. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
83. Brion, A., & Pagot, J. (1955). Feed deficiencies in livestock in relation to animal pathology. *Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*, 8, 223-276.
84. Bry, L., Falk, P. G., Midtvedt, T., & Gordon, J. I. (1996). A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. *Science*, 273(5280), 1380-1383.
85. Bubnov, R. V., Babenko, L. P., Lazarenko, L. M., Mokrozub, V. V., Demchenko, O. A., Nechypurenko, O. V., & Spivak, M. Y. (2017). Comparative study of probiotic effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* strains on cholesterol levels, liver morphology and the gut microbiota in obese mice. *EPMA Journal*, 8(4), 357-376. doi:10.1007/s13167-017-0117-3
86. Burgaud, A. (2010). La pathologie digestive du lapin en élevage rationnel. *Thèse de Doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire D'Alfort. France*. 102 p.
87. Burnett, N., Mathura, K., Metivier, K., Holder, R., Brown, G., & Campbell, M. (2011). An investigation into haematological and serum chemistry parameters of rabbits in Trinidad. *World Rabbit Science*, 14(3), 175-187.
88. Bushinsky, D. A., & Frick, K. K. (2000). The effects of acid on bone. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 9(4), 369-379.
89. Cadet, E., Gadenne, M., Capron, D., & Rochette, J. (2005). Données récentes sur le métabolisme du fer: un état de transition. *La Revue de médecine interne*, 26(4), 315-324.
90. Calenge, F., Martin, C., Le Floc'H-Burban, N., Phocas, F., Morgavi, D., Gaillard, C., & Quéré, P. (2014). Intégrer la caractérisation du microbiote digestif dans le phénotypage de l'animal de rente: vers un nouvel outil de maîtrise de la santé en élevage? *INRA Productions Animales*, 27(3), 209-222.
91. Calvani, R., Picca, A., Lo Monaco, M. R., Landi, F., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2018). Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging. *Frontiers in Medicine*, 5. doi:10.3389/fmed.2018.00053
92. Candela, M., Perna, F., Carnevali, P., Vitali, B., Ciati, R., Gionchetti, P., Brigidi, P. (2008). Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *International Journal of Food Microbiology*, 125(3), 286-292. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.04.012
93. Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current pharmaceutical design*, 15(13), 1546-1558.
94. Cani, P. D., & Everard, A. (2014). *Akkermansia muciniphila*-Une nouvelle cible pour contrôler l'obésité, le diabète de type 2 et l'inflammation? *médecine/sciences*, 30(02), 125-127.
95. Cani, P. D., & Van Hul, M. (2015). Novel opportunities for next-generation probiotics targeting metabolic syndrome. *Current opinion in biotechnology*, 32, 21-27. doi:https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.10.006
96. Carabaño, R., Piquer, J., Menoyo, D., de Blas, C., & Wiseman, J. (1998). The nutrition of the rabbit. *C. de Blas and J. Wiseman*. : <https://wabbitwiki.com/images/7/7d/Nutrition.of.the.Rabbit.2ed-deBlas.Wiseman.pdf>. consulté le 17.10.2021.
97. Castanys-Muñoz, E., Martin, M. J., & Vazquez, E. (2016). Building a beneficial microbiome from birth. *Advances in Nutrition*, 7(2), 323-330.

98. Cavallini, D. C., Bedani, R., Bomdespacho, L. Q., Vendramini, R. C., & Rossi, E. A. (2009). Effects of probiotic bacteria, isoflavones and simvastatin on lipid profile and atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: a randomized double-blind study. *Lipids in health and disease*, 8(1), 1-8.
99. ÇelİK, Ö. Y., Kıvanç, İ., & Akgül, G. (2019). Effect of sex on some biochemical and hematological parameters in healthy boer x hair goat crossbreed. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 12(1), 45-51.
100. Cetin, N., Bekyürek, T., & Cetin, E. (2009). Effects of sex, pregnancy and season on some haematological and biochemical blood values in angora rabbits. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Sciences*, 36(2), 155-162.
101. Chandra, A. S., Mahender, M., & Harikrishna, C. (2015). Effect of dietary supplementation of probiotics and enzymes on the blood biochemistry and immune competence of rabbits reared under two housing systems. *Vet World*, 5(12): 748-753, doi: 10.5455/vetworld.2012.748-753
102. Chandra, S., Mahender, M., Prakash, M. G., Raghunandan, T., & Reddy, K. K. (2014). Productive performance of broiler rabbits fed diets supplemented with probiotic and enzymes under two systems of housing. *Indian Journal of Animal Research*, 48(4).
103. Cheeke, P. R., Patton, N. M., Lukefahr, S., & McNitt, J. I. (1987). Rabbit feed and production: *Academic Press Inc. Ed. Orlando, USA*. 376. In: <http://books.google.fr/booksid=XpTYrB6Uv7sC>
104. Chen, J., Wang, R., Li, X.-F., & Wang, R.-L. (2012). Bifidobacterium adolescentis supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *British journal of nutrition*, 107(10), 1429-1434.
105. Cheng, J., Palva, A. M., de Vos, W. M., & Satokari, R. (2011). Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Between pathogenicity and commensalism*, 323-346.
106. Cherfaoui-Yami, D. (2015). *Evaluation des performances de reproduction des lapines d'élevage rationnel en Algérie*. Thèse de Doctorat, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, 94 p,
107. Chevallier, F. (1953). Le cholestérol: données chimiques et apport des méthodes isotopiques dans la connaissance de son métabolisme. *the Annales de la nutrition et de l'alimentation*.7(4). 305-338.
108. Cheze, S., & Laporrier, M. (2003). Hémogramme: indications et interprétation orientation diagnostique. *La Revue du praticien (Paris)*, 53(2), 177-185.
109. Chineke, C., Ologun, A., & Ikeobi, C. (2006). Haematological parameters in rabbit breeds and crosses in humid tropics. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 9(11), 2102-2106.
110. Choi, E. A., & Chang, H. C. (2015). Cholesterol-lowering effects of a putative probiotic strain *Lactobacillus plantarum* EM isolated from kimchi. *LWT-food Science and Technology*, 62(1), 210-217.
111. Choi, I.-D., Kim, S.-H., Jeong, J.-W., Lee, D. E., Huh, C.-S., Hong, S. S., Ahn, Y.-T. (2016). Triglyceride-lowering effects of two probiotics, *Lactobacillus plantarum* KY1032 and *Lactobacillus curvatus* HY7601, in a rat model of high-fat diet-induced hypertriglyceridemia. *Journal of microbiology and biotechnology*, 26(3), 483-487.
112. Christoforidou, Z., Mora Ortiz, M., Poveda, C., Abbas, M., Walton, G., Bailey, M., & Lewis, M. C. (2019). Sexual Dimorphism in Immune Development and in Response to Nutritional Intervention in Neonatal Piglets. *Frontiers in Immunology*, 10(2705). doi:10.3389/fimmu.2019.02705

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

113. Cleysac, E. (2011). Mesure de l'insulino-résistance au cours du développement de l'obésité avec un traceur radioactif du transport du glucose: le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose. <https://hal-ephe.archives-ouvertes.fr/hal-01478661> consulté : 22.1.2020.
114. Colarelli, M. (2010). Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle. *Thèse de doctorat en Pharmacie*. université Henri Poincaré - Nancy 1 106p.
115. Colin, M., & Lebas, F. (1994). Production et consommation de viande de lapin dans le monde. Une tentative de synthèse. *6^{ème} Journées des recherches cynicoles en France. La Rochelle, 6-7 décembre 1994*.
116. Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 894-899.
117. Combes, S. (2004). Valeur nutritionnelle de la viande de lapin. *INRAE Productions Animales*, 17(5), 373-383. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2004.17.5.3610>
118. Combes, S., Fortun-Lamothe, L., Cauquil, L., & Gidenne, T. (2011). Piloter l'écosystème digestif du lapin: pourquoi, quand et comment. *Bolet, G*, 33-48.
119. Combes, S., Fortun-Lamothe, L., Cauquil, L., & Gidenne, T. (2013). Engineering the rabbit digestive ecosystem to improve digestive health and efficacy. *Animal*, 7(9), 1429-1439.
120. Cordonnier, N., & Fontaine, J. (2005). Polycopié d'Histologie. Hématologie. <http://campus.cerimes.fr/hematologie/poly-hematologie.pdf>. Consulté le: 13.03.2020.
121. Corseaux, D. (1998). Evaluation de l'expression du facteur tissulaire en pathologie vasculaire expérimentale. *Thèse de doctorat en Sciences de la vie et de la santé Lille 1, France*. 117p.
122. Corthier, G., Sokol, H., & Doré, J. (2007). Diversité du microbiote et de ses fonctions. *Obésité*, 2(3), 215-220. doi:10.1007/s11690-007-0064-6
123. Coudeyras, S., & Forestier, C. (2010). Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(8), 611-650.
124. Coulibaly, F. A., Coulibaly, A., N'Guessan, J. D., Kouamé, K. G., Djaman, A. J., & Guede-Guina, F. (2007). Etude des paramètres sériques biochimiques: le cas des lapins (Néozelandais-cunistar) de Côte d'Ivoire. *Sciences & Nature*, 4(1), 37-43.
125. Coulibaly, J. (2005). Etude des troubles phosphocalciques au cours de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Néphrologie de l'hôpital du point G. *Thèse de doctorat en pharmacie, Bamako, Mali*. 3-21.
126. Coutelet, G. (2013). Résultats technico-économiques des éleveurs de lapins de chair en France en 2012. *Proc.: 15^{èmes} Journées de la Recherche Cunicole*, 19-20.
127. Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., Mahana, D. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 158(4), 705-721.
128. Craig, M., & Malik, A. (2018). Biochemistry, cholesterol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513326/>. Consulté le: 13.7.2019.
129. Crociani, F., Biavati, B., Castagnoli, P., & Matteuzzi, D. (1984). Anaerobic ureolytic bacteria from caecal content and soft faeces of rabbit. *Journal of applied bacteriology*, 57(1), 83-88.
130. Cummings, J., Pomare, E., Branch, W., Naylor, C., & Macfarlane, G. (1987). Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 28(10), 1221-1227.
131. Cynober, L. (2007). Acides aminés (structure, essentialité, transport, métabolisme). In *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* (pp. 57-73): Springer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

132. Da Silva, S. (2013). *Conséquences d'un stress chronique sur la barrière de mucus intestinal chez le rat: effet du probiotique Lactobacillus farciminis*. Thèse de doctorat en INSA, Toulouse, France. 300p.
133. Daliri, E. B.-M., Wei, S., Oh, D. H., & Lee, B. H. (2017). The human microbiome and metabolomics: current concepts and applications. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(16), 3565-3576.
134. Dalle Zotte, A., Ricci, R., Sartori, A., Lukefahr, S., & Paci, G. (2013). Body morphometric development during growth and maturity of coloured dwarf rabbits available in the Italian market. *World Rabbit Science*, 21(4), 227-233.
135. Darmawan, H., & Irfanuddin, I. (2007). Effect of age and sex on the association between lipid profile and obesity among telecommunication workers in Palembang. *Medical Journal of Indonesia*, 16(4), 251-256.
136. Dartois, H. (2011). *Contribution à la mise en œuvre d'une méthode d'analyse des protéines sériques par électrophorèse en gel d'agarose à L'ENVA*. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, France. 15-20.
137. Datta, S., Timson, D. J., & Annapure, U. S. (2017). Antioxidant properties and global metabolite screening of the probiotic yeast *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(9), 3039-3049.
138. Davis, B. H., & Barnes, P. W. (2012). Automated cell analysis: principles. *Laboratory hematology practice*, 3, 26.
139. De Blas, C., & Mateos, G. (2010). 12 Feed Formulation. *Nutrition of the Rabbit*, 222.
140. Dehkohneh, A., Jafari, P., & Fahimi, H. (2019). Effects of probiotic *Lactobacillus paracasei* TD3 on moderation of cholesterol biosynthesis pathway in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(9), 1004-1009. doi:10.22038/ijbms.2019.33933.8073
141. Delpech, R. (2015). *Etat des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution*. Thèse de doctorat en pharmacie, Montpellier, France. 121p
142. Delzenne, N. M., & Cani, P. D. (2008). Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *médecine/sciences*, 24(5), 505-510.
143. Deplancke, B., & Gaskins, H. R. (2001). Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *The American journal of clinical nutrition*, 73(6), 1131S-1141S.
144. Descat, F. (2002). *Hématologie du rat: hémogramme et myélogramme*. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse. France. 22-65.
145. Dettweiler, A., Klopfleisch, R., & Müller, K. (2017). Anaemia in pet rabbits: causes, severity and reticulocyte response. *Veterinary Record*, 181(24), 656-656.
146. Diehl, E., & Risby, E. (1974). Serum changes in rabbits experimentally infected with *Trypanosoma gambiense*. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 23(6), 1019-1022.
147. Dieterlen-Lièvre, F. (1995). Ontogenèse des cellules souches hématopoïétiques: modèles animaux. *Hématologie*, 1(4), 295-302.
148. Ding, S., Yan, W., Ma, Y., & Fang, J. (2021). The impact of probiotics on gut health via alternation of immune status of monogastric animals. *Animal Nutrition*, 7(1), 24-30. doi:https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.11.004
149. Dolié, E. (2018). *Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des probiotiques et futures indications*. Thèse de doctorat . Toulouse France. 226p.
150. Dolieslager, S. M., Riggio, M. P., Lennon, A., Lappin, D. F., Johnston, N., Taylor, D., & Bennett, D. (2011). Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. *Veterinary microbiology*, 148(1), 93-98.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

151. Donnet-Hughes, A., Perez, P. F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Schiffrin, E. J. (2010). Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 407-415. doi:10.1017/S0029665110001898
152. Dorche, C. (2000). Pathologie des enzymes de la glycolyse érythrocytaire. *Revue Française des Laboratoires*, 2000(324), 37-43.
153. Dore, J., Ehrlich, D., Monnet, V., Le Chatelier, E., de Paepe, M., Thomas, M., Feron, G. (2017). Dossier de presse INRA 2017: microbiote, la révolution intestinale. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01605701/document>. Consulté le: 24.1.2019.
154. Dupont, A. (2017). Gestion de l'alimentation des lapins et des cochons d'Inde en hospitalisation. *Thèse Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France*. 115 p
155. Dupont, C. (2018). *Les granulocytes neutrophiles: morphologie, fonctions et méthodes de quantification dans l'espèce bovine. Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse, France*. 78 p.
156. Dwyer, Z., Chaquin, M., Landrigan, J., Ayoub, K., Shail, P., Rocha, J., Sun, H. (2021). The impact of dextran sodium sulphate and probiotic pre-treatment in a murine model of Parkinson's disease. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 1-15.
157. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635-1638.
158. Ejtahed, H. S., Mohtadi-Nia, J., Homayouni-Rad, A., Niafar, M., Asghari-Jafarabadi, M., & Mofid, V. (2012). Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*, 28(5), 539-543.
159. El-Shafei, A. E. R., Younis, T., Al-Gamal, M., & Hesham, A. (2019). Impact of probiotic (*Lactobacillus plantarium*) supplementation on productive and physiological performance of growing rabbits under egyptian conditions. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 29(1), 125-148.
160. El-Shafie, H. A., Yahia, N. I., Ali, H. A., Khalil, F. A., El-Kady, E. M., & Moustafa, Y. A. (2009). Hypocholesterolemic action of *Lactobacillus plantarum* NRRL-B-4524 and *Lactobacillus paracasei* in mice with hypercholesterolemia induced by diet. *Aus J Basic Appl Sci*, 3, 218-228.
161. El Hakam, C. (2016). Modèles animaux et pathologies humaines: caractérisation de 3 lignées murines ENU présentant des anomalies du système vestibulaire ou locomoteur. *Thèse de doctorat en science de la vie, Limoges, France*. <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/2016LIMO0004>. Consulté le : 26.01.2021.
162. El Kaoutari, A., Armougom, F., Raoult, D., & Henrissat, B. (2014). Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*, 30(3), 259-265.
163. Elamin, K. M. (2013). Age and sex effects on blood biochemical profile of local rabbits in Sudan. *Wayamba J. Anim. Sci*, 5, 548-553.
164. Elgaml, A., Hassan, R., Barwa, R., Shokralla, S., & El-Naggar, W. (2013). Analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of Gram negative pathogenic bacteria isolated from urinary tract infections. *African Journal of Microbiology Research*, 7(23), 2862-2869.
165. Erukainure, O. L., Ebuehi, O. A. T., Adeboyejo, F. O., Aliyu, M., & Elemo, G. N. (2013). Hematological and biochemical changes in diabetic rats fed with fiber-enriched cake. *Journal of Acute Medicine*, 3(2), 39-44. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacme.2013.03.001>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

166. Eshar, D., & Weese, J. S. (2014). Molecular analysis of the microbiota in hard feces from healthy rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) medicated with long term oral meloxicam. *BMC veterinary research*, 10(1), 1-9.
167. Eslamparast, T., Zamani, F., Hekmatdoost, A., Sharafkhah, M., Egtesad, S., Malekzadeh, R., & Poustchi, H. (2014). Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br J Nutr*, 112(3), 438-445. doi:10.1017/s0007114514000919
168. Everard, A., Matamoros, S., Geurts, L., Delzenne, N. M., & Cani, P. D. (2014). *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio*, 5(3).
169. Ezema, C., & Eze, D. C. (2012). Determination of the effect of probiotic (*Saccharomyces cerevisiae*) on growth performance and hematological parameters of rabbits. *Comparative Clinical Pathology*, 21(1), 73-76.
170. Falk, P. G., Hooper, L. V., Midtvedt, T., & Gordon, J. I. (1998). Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiology and molecular biology reviews*, 62(4), 1157-1170.
171. Fan, J., & Watanabe, T. (2000). Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 7(1), 26-32. doi:10.5551/jat1994.7.26
172. Fang, C., Ning, B., Waqar, A. B., Niimi, M., Li, S., Satoh, K., Fan, J. (2015). Bisphenol A exposure induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in hyperlipidemic rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 35(9), 1058-1070.
173. Fang, S., Chen, X., Ye, X., Zhou, L., Xue, S., & Gan, Q. (2020). Effects of gut microbiome and short-chain fatty acids (SCFAs) on finishing weight of meat rabbits. *Frontiers in microbiology*, 11, 1835.
174. FAO. (2018). In: <https://www.fao.org/news/archive/newsbydate/2018/fr/>
175. Farida, E., Nuraida, L., Giriwono, P. E., & Jenie, B. S. L. (2020). *Lactobacillus rhamnosus* Reduces Blood Glucose Level through Downregulation of Gluconeogenesis Gene Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Food Science*, 2020, 6108575. doi:10.1155/2020/6108575
176. Fathi, M., Abdelsalam, M., Al-Homidan, I., Ebeid, T., El-Zarei, M., & AbouEmera, O. (2017). Effect of probiotic supplementation and genotype on growth performance, carcass traits, hematological parameters and immunity of growing rabbits under hot environmental conditions. *Animal Science Journal*, 88(10), 1644-1650.
177. Fathima, S. J., & Khanum, F. (2017). Blood Cells and Leukocyte Culture – A Short Review. *Open Access Blood Research & Transfusion Journal*, 1(2), 31-32.
178. Favre, G. (2004). Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. *Thèse de doctorat en sciences pharmaceutique. Grenoble, France*. 84p
179. Feki, S., Baselga, M., Blas, E., Cervera, C., & Gómez, E. (1996). Comparison of growth and feed efficiency among rabbit lines selected for different objectives. *Livestock Production Science*, 45(1), 87-92.
180. Fernandez, B. (2014). Activité biologique et impact sur le microbiote intestinal des bactéries lactiques bactériocinogènes. *Thèse de doctorat en sciences et technologies des aliments, Quebec, Canada*. 143p
181. Fesseha, H., Tigabu Demlie, M. M., & Eshetu, E. (2021). Effect of *Lactobacillus* species probiotics on growth performance of dual-purpose chicken. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 12, 75.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

182. Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Marasco, G., Taddia, M., & Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(43), 16079.
183. Finegold, S. M., Sutter, V. L., & Mathisen, G. E. (1983). Normal indigenous intestinal flora. *Human intestinal microflora in health and disease*, 1, 3-31.
184. Firouzi, S., Barakatun-Nisak, M. Y., Ismail, A., Majid, H. A., & Azmi, K. N. (2013). Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *International journal of food sciences and nutrition*, 64(6), 780-786.
185. Flecknell, P. A. (2000). BSAVA manual of rabbit medicine and surgery: *British Small Animal Veterinary Association*. (7). 147p
186. Food, J., & Group, A. O. W. H. O. W. (2002). Guidelines for the evaluation of probiotics in food. *Report of a Joint FAO/WHO: London, ON, Canada*. IN:https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
187. Fox, R. R., & Laird, C. W. (1970). Diurnal variations in rabbits: hematological parameters. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 218(6), 1609-1612.
188. Fraher, M. H., O'toole, P. W., & Quigley, E. M. (2012). Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(6), 312.
189. Frayssinhes, L. (2017). Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutiques *Thèse de doctorat en science pharmaceutiques. Toulouse, France*. 92p.
190. Fukushima, M., & Nakano, M. (1995). The effect of a probiotic on faecal and liver lipid classes in rats. *British journal of nutrition*, 73(5), 701-710.
191. Fumeaux, Z. (2003). Hyponatrémie: approche diagnostique et thérapeutique en ambulatoire. *Médecine et hygiène*, 902-908.
192. Gacem, M., & Bolet, G. (2005). Création d'une lignée issue du croisement entre une population locale et une souche européenne pour améliorer la production cunicole en Algérie. *Proc.: 11èmes Journées de la Recherche Cunicole, 29-30 November, 2005. Paris, France, 15, 18*.
193. Gacem, M., Zerrouki, N., Lebas, F., & Bolet, G. (2008). *Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain*. Paper presented at the 9th World Rabbit Congress-June 10-13, 2008-Verona-Italy.
194. Garreau, H., Gilbert, H., Molette, C., Larzul, C., Balmisse, E., Ruesche, J., Drouilhet, L. (2015). *Réponses à la sélection pour deux critères d'efficacité alimentaire chez le lapin. 1. Croissance, ingéré et efficacité alimentaire*. Paper presented at the 16. Journées de la Recherche Cunicole.
195. Garreau, H., Molette, C., Gilbert, H., Larzul, C., Balmisse, E., Ruesche, J., Drouilhet, L. (2015). réponses à la sélection pour deux critères d'efficacité alimentaire chez le lapin. 2. Caractères de carcasse et de qualité de viande. *16èmes Journées de la Recherche Cunicole. 2015; 16. Journées de la Recherche Cunicole, Le Mans, FRA, 2015-11-24-2015-11-25, 169-172*.
196. Gasbarrini, G., Bonvicini, F., & Gramenzi, A. (2016). Probiotics History. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50.
197. Gates, F. L., & Grant, J. (1927). Experimental Observations on Irradiated, Normal, and Partially Parathyroidectomized Rabbits: I. The Effects of Partial Parathyroidectomy. *The Journal of experimental medicine*, 45(1), 115-124.
198. Ge, X., Ding, C., Zhao, W., Xu, L., Tian, H., Gong, J., Li, N. (2017). Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-9.
199. Gencer, B., Moradpour, D., & Rodondi, N. (2012). Traitement des dyslipidémies et atteinte hépatique. *Revue médicale suisse*(331), 507.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

200. Georgieva, T., Georgiev, I. P., Iliev, Y., Petrov, V., Vachkov, A., Kanelov, I., Eckersall, D. (2008). Blood serum concentrations of total proteins and main protein fractions in weaning rabbits experimentally infected with *E. coli*. *Rev Med Vet*, 159, 431-436.
201. Georgieva, T. M., Petrov, V., Georgiev, I. P., Nikolova, N., Lyutskanov, M., & Bozakova, N. (2017). Study on the total proteins and main protein fractions in rabbits experimentally infected with staphylococcus aureus. *Trakia Journal of Sciences*, 15(1), 43.
202. Gérard, F., & Frédérique, C.-D. (2007). Les écosystèmes digestifs: Lavoisier. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/les-ecosystemes-digestifs/fonty/descriptif-9782743009892>. Consulté le 02.7.2021.
203. Gérard, P. (2012). Microbiote intestinal et lipides: impact sur la santé humaine. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 19(4), 223-227.
204. Gérard, P., & Bernalier-Donadille, A. (2007). Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 28-36.
205. Gerich, J. E. (1993). Control of glycaemia. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, 7(3), 551-586.
206. Geurts, L., Lazarevic, V., Derrien, M., Everard, A., Van Roye, M., Knauf, C., Cani, P. D. (2011). Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. *Frontiers in microbiology*, 2, 149-149. doi:10.3389/fmicb.2011.00149
207. Gevers, D., Knight, R., Petrosino, J. F., Huang, K., McGuire, A. L., Birren, B. W., Huttenhower, C. (2012a). The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*, 10(8), e1001377.
208. Ghajarzadeh-Wurzner, A., Berney, M., Teta, D., Genton Graf, L., & Pruijm, M. (2018). Microbiote et maladies rénales: liaison dangereuse? *Revue médicale suisse*, 14(595), 422-425.
209. Ghoneim, M. A. E., & Moselhy, S. S. (2012). Impact of probiotic-supplemented diet on the expression level of lactate dehydrogenase in the leukocytes of rabbits. *Toxicology and Industrial Health*, 30(3), 225-232. doi:10.1177/0748233712451770
210. Gidenne, T. (2013). L'alimentation des lapins. 1^{ère} Ed, Educagri Editions/CIRAD, 287 p. DOI.8-2-84444-885-9. hal-01618405.
211. Gidenne, T. (2015). Dietary fibres in the nutrition of the growing rabbit and recommendations to preserve digestive health: a review. *Animal*, 9(2), 227-242.
212. Gidenne, T., Carabaño, R., Badiola, I., Garcia, J., & Licois, D. (2007). L'écosystème caecal chez le lapin domestique: impact de la nutrition et de quelques facteurs alimentaires. Conséquences sur la santé digestive du lapereau. *La 12^{ème} Journées de la Recherche Cunicole*, 27-28 novembre 2007, Le Mans, France.
213. Gidenne, T., Garreau, H., Drouilhet, L., Aubert, C., & Maertens, L. (2017). Improving feed efficiency in rabbit production, a review on nutritional, technico-economical, genetic and environmental aspects. *Animal Feed Science and Technology*, 225, 109-122.
214. Gidenne, T., Garreau, H., Maertens, L., & Drouilhet, L. (2019). Efficacité alimentaire en cuniculture : voies d'améliorations, impacts technico-économiques et environnementaux. *INRAE Productions Animales*, 32(3), 431-444. doi:10.20870/productions-animales.2019.32.3.2946
215. Gidenne, T., & Lebas, F. (2005). Le comportement alimentaire du lapin. *Proc.: 11^{èmes} Journées de la Recherche cunicole*, 29-30.
216. Gidenne, T., Lebas, F., Saviotto, D., Dorchie, P., Duperray, J., Davoust, C., & Fortun-Lamothe, L. (2015). Nutrition et alimentation. *Le lapin: de la biologie à l'élevage* (Gidenne T., ed.), *Quae publ.* 137, 182.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

217. Gill, C., & Rowland, I. (2002). Diet and cancer: assessing the risk. *British journal of nutrition*, 88(S1), s73-s87.
218. Gill, H. S. (2003). Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 755-773.
219. Gillard, P., Vandemeulebroucke, E., Keymeulen, B., Pirenne, J., Maes, B., De Pauw, P., . . . Mathieu, C. (2009). Functional β -cell mass and insulin sensitivity is decreased in insulin-independent pancreas-kidney recipients. *Transplantation*, 87(3), 402-407.
220. Gilliland, S., Nelson, C., & Maxwell, C. (1985). Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Applied and environmental microbiology*, 49(2), 377-381.
221. Gippert, T., Virag, G., & Nagy, I. (1992). Lacto-Sacc in rabbit nutrition. *Journal of Applied Rabbit Research*, 15, 1101-1101.
222. Gøbel, R. J., Larsen, N., Jakobsen, M., Mølgaard, C., & Michaelsen, K. F. (2012). Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55(6), 673-678.
223. Gogineni, V. K., Morrow, L. E., & Malesker, M. (2013). Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. *J Prob Health*, 1(1), 1-11.
224. Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M., & Mota, J. F. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*, 13(1), 60. doi:10.1186/1475-2891-13-60
225. Gomez-Bautista, M., Garcia, M., & Rojo-Vazquez, F. (1986). The levels of total protein and protein fractions in the serum of rabbits infected with *Eimeria stiedai*. *Annales de parasitologie humaine et comparée*, 61(4), 393-400.
226. Gouet, P., & Fonty, G. (1973). Evolution de la microflore digestive du lapin holoxénique de la naissance au sevrage. *Annales de biologie animale biochimie biophysique*. 3 (4), 733-735.
227. Grigorescu, I., & Dumitrascu, D. L. (2016). Implication of gut microbiota in diabetes mellitus and obesity. *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)*, 12(2), 206-214. doi:10.4183/aeb.2016.206
228. Groggel, G. C., Salant, D. J., Darby, C., Rennke, H. G., & Couser, W. G. (1985). Role of terminal complement pathway in the heterologous phase of antiglomerular basement membrane nephritis. *Kidney International*, 27(4), 643-651.
229. Gueguen, Y. (2003). Mécanismes de l'hyperlipidémie provoquée par les immunosuppresseurs. *Thèse de doctorat en biologie, Nancy, France*. 111p
230. Guimont, M.-C. (1998). La lipoprotéine Lp (a): son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique. *Thèse de doctorat en pharmacie, Paris, France*. 11-39.
231. Guo, S., Xv, J., Li, Y., Bi, Y., Hou, Y., & Ding, B. (2020). Interactive effects of dietary vitamin K3 and *Bacillus subtilis* PB6 on the growth performance and tibia quality of broiler chickens with sex separate rearing. *Animal*, 14(8), 1610-1618. doi:10.1017/S1751731120000178
232. Guo, Z., Liu, X., Zhang, Q., Shen, Z., Tian, F., Zhang, H., Chen, W. (2011). Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(11), 844-850.
233. Hamdouche, F., & Kettou, H. (2015). *Approche sur la disponibilité et la valorisation des sous produits des industries agro alimentaires algériennes en alimentation cunicole*. Université Mouloud Mammeri,
234. Harcourt, A., Brown, F. (1996). Calcium deficiency, diet and dental disease in pet rabbits. *Veterinary Record*, 139(23), 567-571.
235. Hatakka, K., Mutanen, M., Holma, R., Saxelin, M., & Korpela, R. (2008). *Lactobacillus rhamnosus* LC705 Together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS Administered in Capsules Is Ineffective in Lowering Serum Lipids. *Journal*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- of the American College of Nutrition, 27(4), 441-447.
doi:10.1080/07315724.2008.10719723
236. Hazards, E. P. o. B. (2012). Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2012 update). *EFSA Journal*, 10(12), 3020.
237. He, M., & Shi, B. (2017). Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell & Bioscience*, 7(1), 54. doi:10.1186/s13578-017-0183-1
238. He, Y.-J., & You, C.-G. (2020). The Potential Role of Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Lipid Metabolism Disorders. *International journal of endocrinology*, 2020, 8601796-8601796. doi:10.1155/2020/8601796
239. Helal, F., El-Badawi, A., El-Naggar, S., Shourrap, M., Aboelazab, O., & Abu Hafsa, S. (2021). Probiotics role of *Saccharomyces cerevisiae* and *Bacillus subtilis* in improving the health status of rabbits' gastrointestinal tract. *Bulletin of the National Research Centre*, 45(1), 66. doi:10.1186/s42269-021-00522-0
240. Helfenstein, T., Fonseca, F. A., Ihara, S. S., Bottós, J. M., Moreira, F. T., Pott Jr, H., . . . Izar, M. C. (2011). Impaired glucose tolerance plus hyperlipidaemia induced by diet promotes retina microaneurysms in New Zealand rabbits. *International journal of experimental pathology*, 92(1), 40-49.
241. Hernández-Gómez, J. G., López-Bonilla, A., Trejo-Tapia, G., Ávila-Reyes, S. V., Jiménez-Aparicio, A. R., & Hernández-Sánchez, H. (2021). In Vitro Bile Salt Hydrolase (BSH) Activity Screening of Different Probiotic Microorganisms. *Foods*, 10(3), 674.
242. Heyman, M. (2007). Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 69-75. doi:https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91325-5
243. Hinton, M., Jones, D., & Festing, M. (1982). Haematological findings in healthy and diseased rabbits, a multivariate analysis. *Laboratory Animals*, 16(2), 123-129.
244. Hinton, P. S. (2014). Iron and the endurance athlete. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 39(9), 1012-1018.
245. Hlivak, P., Odraska, J., Ferencik, M., Ebringer, L., Jahnova, E., & Mikes, Z. (2005). One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels. *Bratisl Lek Listy*, 106(2), 67-72.
246. Homayouni, A., Payahoo, L., & Azizi, A. (2012). Effects of probiotics on lipid profile: A review. *Am J Food Technol*, 7(5), 251-265.
247. Hong, H., Pruden, A., & Reardon, K. F. (2007). Comparison of CE-SSCP and DGGE for monitoring a complex microbial community remediating mine drainage. *Journal of Microbiological Methods*, 69(1), 52-64. doi:https://doi.org/10.1016/j.mimet.2006.11.016
248. Hoppe, M., Önnig, G., Berggren, A., & Hulthén, L. (2015). Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *British journal of nutrition*, 114(8), 1195-1202.
249. Huebers, H., Uvelli, D., Celada, A., Josephson, B., & Finch, C. (1982). Basis of plasma iron exchange in the rabbit. *The Journal of clinical investigation*, 70(4), 769-779.
250. Hur, K. Y., & Lee, M.-S. (2015). Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes & metabolism journal*, 39(3), 198.
251. Huynh, M., Boyeaux, A., & Pignon, C. (2016). Assessment and care of the critically ill rabbit. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 19(2), 379-409.
252. Isaac, L., Abah, G., Akpan, B., & Ekaette, I. (2013). Haematological properties of different breeds and sexes of rabbits. *Proceedings of the 18th Annual Conference of Animal Science Association of Nigeria. 8-12 septembre 2013 Abuja.Nigeria.*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

253. Jacquier, V. (2014). Approches génomiques des interactions entre l'implantation du microbiote digestif chez le lapereau et la maturation du système immunitaire. *Thèse de doctorat en polytechnique. Toulouse, France*. 188p
254. Jain, N. C. (1993). Essentials of veterinary hematology. https://openlibrary.org/subjects/placenorth_america. Consulté le 25.11.21.
255. Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2007). 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *Journal of clinical microbiology*, 45(9), 2761-2764.
256. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
257. Jaunin-Stalder, N., Pasche, O., & Cornuz, J. (2009). Patient avec des tests hépatiques perturbés: que faire? *Revue médicale suisse*, 12(227), 2410.
258. Jekl, V., & Redrobe, S. (2013). Rabbit dental disease and calcium metabolism—the science behind divided opinions. *Journal of Small Animal Practice*, 54(9), 481-490.
259. Jeklova, E., Leva, L., Knotigova, P., & Faldyna, M. (2009). Age-related changes in selected haematology parameters in rabbits. *Research in Veterinary Science*, 86(3), 525-528. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.10.007>
260. Ji, Y., Kim, H., Park, H., Lee, J., Yeo, S., Yang, J., Franz, C. (2012). Modulation of the murine microbiome with a concomitant anti-obesity effect by *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus sakei* NR28. *Beneficial microbes*, 3(1), 13-22.
261. Ji, Y., Park, S., Park, H., Hwang, E., Shin, H., Pot, B., & Holzapfel, W. H. (2018). Modulation of Active Gut Microbiota by *Lactobacillus rhamnosus* GG in a Diet Induced Obesity Murine Model. *Frontiers in microbiology*, 9. doi:10.3389/fmicb.2018.00710
262. Jones, M. L., Martoni, C. J., Parent, M., & Prakash, S. (2012). Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *British journal of nutrition*, 107(10), 1505-1513. doi:10.1017/S0007114511004703
263. Jung, S.-P., Lee, K.-M., Kang, J.-H., Yun, S.-I., Park, H.-O., Moon, Y., & Kim, J.-Y. (2013). Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean journal of family medicine*, 34(2), 80.
264. Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J. E., Stuer-Lauridsen, B., & Eskesen, D. (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms*, 2(2), 92-110. doi:10.3390/microorganisms2020092
265. Kadi, S. A. (2012). Alimentation du lapin de chair: valorisation de sources de fibres disponibles en Algérie. *Thèse de doctorat en agromomie, Tizi-Ouzou, Algérie*. 1-55.
266. Kadi, S. A., Mouhous, A., Belaid, L., & Djellal, F. (2017). Complémentation de l'aliment commercial par du fourrage vert de Sulla (*Hedysarum flexuosum*) pour réduire les charges alimentaires d'élevages de lapins en engraissement. *Livestock Research for Rural Development*, 29(6), 116.
267. Kalma, R. (2016). Probiotic supplementation in rabbit: A review. *International Journal of Agriculture Sciences*, ISSN, 0975-3710.
268. Kalma, R., Abhishek, J., Patel, V., Srivastava, A., & Chauhan, H. (2017). Effect of probiotic supplementation on body weight at different ages in broiler rabbits. *Veterinary Practitioner*, 18(2), 289-292.
269. Kamra, D., Chaudhary, L., Singh, R., & Pathak, N. (1996). Influence of feeding probiotics on growth performance and nutrient digestibility in rabbits. *World Rabbit Science*, 4(2), 85-88.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

270. Kang, J.-H., Yun, S.-I., & Park, H.-O. (2010). Effects of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on body weight and adipose tissue mass in diet-induced overweight rats. *The Journal of Microbiology*, 48(5), 712-714. doi:10.1007/s12275-010-0363-8
271. Kapar, F. S., & Ciftci, G. (2020). The effects of curcumin and *Lactobacillus acidophilus* on certain hormones and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 19(2), 907-914. doi:10.1007/s40200-020-00578-1
272. Karger, B. L., & Guttman, A. (2009). DNA sequencing by CE. *Electrophoresis*, 30(1), 196-202.
273. Kawai, T. (2013). Clinical aspects of the plasma proteins: *Springer Science & Business Media*. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-06267-8>. Consulté le 22.3.2020.
274. Keita, I. (2011). Profil de l'hémogramme chez les donneurs volontaires de sang au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako, Mali. *Thèse de doctorat en pharmacie. Bamako, Mali*. 64p.
275. Kerckhoffs, A. P., Samsom, M., van der Rest, M. E., de Vogel, J., Knol, J., Ben-Amor, K., & Akkermans, L. M. (2009). Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(23), 2887.
276. Khabirov, A., Khaziakhmetov, F., Kuznetsov, V., Tagirov, H., Rebezov, M., Andreyeva, A., Ayaz, M. (2021). Effect of Normosil Probiotic Supplementation on the Growth Performance and Blood Parameters of Broiler Chickens. *Indian J of Pharmaceutical Education and Research*, 55(1).
277. Khanna, S., Bishnoi, M., Kondepudi, K. K., & Shukla, G. (2021). Synbiotic (*Lactiplantibacillus pentosus* GSSK2 and isomalto-oligosaccharides) supplementation modulates pathophysiology and gut dysbiosis in experimental metabolic syndrome. *Scientific reports*, 11(1), 21397. doi:10.1038/s41598-021-00601-2
278. Khudair, T. K., Fabhil, N. J., & Abdul-Kadir, D. M. (2019). Effects of *saccharomyces boulardii* us probiotics on some haematology parameters and the liver in male rats infected by *salmonella enteritidis*. *Plant Archives*, 19(1), 1869-1873.
279. Kim, S.-W., Park, K.-Y., Kim, B., Kim, E., & Hyun, C.-K. (2013). *Lactobacillus rhamnosus* GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production. *Biochem Biophys Res Commun*, 431(2), 258-263. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.12.121
280. Kimoto, H., Ohmomo, S., & Okamoto, T. (2002). Cholesterol removal from media by lactococci. *Journal of dairy science*, 85(12), 3182-3188.
281. Kimse, M. (2009). Caractérisation de l'écosystème cæcal et santé digestive du lapin: contrôle nutritionnel et interaction avec la levure probiotique *saccharomyces cerevisiae*. *Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, France*. 233p
282. Kimsé, M., Bayourthe, C., Monteils, V., & Gidenne, T. (2008). Live yeast stability in the digestive tract of the rabbit: relationship with digestion, growth and digestive health. 9^{ème} Congrès mondial du lapin., Italy. 10-13 Juin 2008, Verona – Italie
283. Kimse, M., Combes, S., Fortun-Lamothe, L., Cauquil, L., Monteils, V., Bayourthe, C., & Gidenne, T. (2011). *Caractérisation physiopathologique et microbiologique d'entéropathie non spécifique chez le lapin en croissance-premiers résultats*. Paper presented at the 14. Journées de la Recherche Cunicole.
284. Kimse, M., Soro, D., Bleyere, M. N., Yapi, J. N., & Fantodji, A. (2013). Apport d'un fourrage vert tropical, *Centrosema pubescens*, en complément au granulé: effet sur les performances de croissance et sanitaire du lapin (*Oryctolagus cuniculus*). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 7(3), 1234-1242.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

285. Kirpich, I. A., Solovieva, N. V., Leikhter, S. N., Shidakova, N. A., Lebedeva, O. V., Sidorov, P. I., . . . McClain, C. J. (2008). Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*, 42(8), 675-682.
286. Klein, A., Friedrich, U., Vogelsang, H., & Jahreis, G. (2008). Lactobacillus acidophilus 74-2 and Bifidobacterium animalis subsp lactis DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(5), 584-593. doi:10.1038/sj.ejcn.1602761
287. Knip, M., & Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(3), 154.
288. Kobyliak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A. P., Styriak, I., Gaspar, L., Kruzliak, P. (2016). Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutrition & metabolism*, 13(1), 1-13.
289. Kohler, C. (2010). Les cellules sanguines. *Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes cytologistes et cytogénéticiens, 2011*. In: <http://umvf.univ-nantes.fr>. Consulté le 18.5.2020.
290. Kopp-Hoolihan, L. (2001). Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(2), 229-241.
291. Koppe, L., Mafra, D., & Fouque, D. (2015). Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney International*, 88(5), 958-966. doi:<https://doi.org/10.1038/ki.2015.255>
292. Korčok, D. J., Tršić-Milanović, N. A., Ivanović, N. D., & Đorđević, B. I. (2018). Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 66(4), 347-352. doi:10.1248/cpb.c17-00634
293. Korkmaz, O., Sadi, G., Kocabaş, A., Yildirim, O., Sumlu, E., Koca, H., Akar, F. (2019). Lactobacillus helveticus and Lactobacillus plantarum modulate renal antioxidant status in a rat model of fructose-induced metabolic syndrome. *Archives of biological sciences*, 71(2).
294. Koskeniemi, K., Laakso, K., Koponen, J., Kankainen, M., Greco, D., Auvinen, P., Salusjärvi, T. (2011). Proteomics and transcriptomics characterization of bile stress response in probiotic Lactobacillus rhamnosus GG. *Molecular & Cellular Proteomics*, 10(2), S1-S18.
295. Kovatcheva-Datchary, P., Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2013). The Gut Microbiota. In E. Rosenberg, E. F. DeLong, S. Lory, E. Stackebrandt, & F. Thompson (Eds.), *The Prokaryotes: Human Microbiology* (pp. 3-24). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
296. Kraft, G. (2009). *Régulation nutritionnelle du métabolisme hépatique des acides aminés chez le ruminant en croissance: conséquences sur l'apport des nutriments azotés aux muscles*. Thèse de doct en Agronomie, Paris, France. 31-95p.
297. Krieg, R., Vahjen, W., Awad, W., Sysel, M., Kroeger, S., Zocher, E., Zentek, J. (2010). Performance, digestive disorders and the intestinal microbiota in weaning rabbits are affected by a herbal feed additive. *World Rabbit Science*, Vol 17, No 2 (2009). doi:10.4995/wrs.2009.662
298. Kroa, E., Doh, S. K., Soko, Y. N., Yohou, K. S., Koulaï, O. J.-J. D., Gbogbo, M., Kouassi, D. (2016). Effet de l'extrait aqueux de l'écorce de tige de Anthocleista djalonensis A. Chev (Gentianaceae) sur la glycémie des lapins. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(2), 552-558.
299. Kuitunen, M. (2013). Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 13(3), 280-286.
300. Kumar, K. S., Sahu, M. K., & Kathiresan, K. (2005). Isolation and characterisation of streptomycetes, producing antibiotic, from a mangrove environment. *asian journal of microbiology biotechnology and environmental sciences*, 7(3), 457.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

301. Kumar, M., Nagpal, R., Kumar, R., Hemalatha, R., Verma, V., Kumar, A., Jain, S. (2012). Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Experimental diabetes research*, 2012.
302. Kurtz, D. M., & Travlos, G. S. (2017). The clinical chemistry of laboratory animals: 3^{ème} Ed, CRC Press. In. <https://doi.org/10.1201/9781315155807>. Consulté le 22.08.2019.
303. Kylie, J. (2016). An investigation into the fecal microbiota of domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) and factors influencing its composition. <https://atrium.lib.uoguelph.ca/xmlui/handle/10214/10004>. Consulté le 13.09.2019.
304. Laffargue, C. (2015). Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine. *Thèse de doctorat en pharmacie, Toulouse, France*. 113p
305. Lahet, J.-J. (2000). Approches biochimiques et physico-chimiques d'un stress oxydatif radicalaire sur les fonctions de la membrane erythrocytaire. *Thèse de doctorat en pharmacie, Dijon, France*. 19-65.
306. Lakabi-Ioualitene, D., Lounaoui-Ouyed, G., Berchiche, M., Lebas, F., & Lamothe, L. (2008). The effects of the complete replacement of barley and soybean meal with hard wheat by-products on diet digestibility, growth and slaughter traits of a local Algerian rabbit population. *World Rabbit Science*, 16(2), 99-106.
307. Lakabi, D. (2010). Production de Viande de Lapin: Essai Dans les Conditions de Production Algériennes. *Tizi-Ouzou, Algérie: Thèse de Doctorat en Biologie, université Mouloud Mammeri*, 125p.
308. Land, M. H., Rouster-Stevens, K., Woods, C. R., Cannon, M. L., Cnota, J., & Shetty, A. K. (2005). Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*, 115(1), 178-181.
309. Landman, C., & Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de médecine interne*, 37(6), 418-423.
310. Lankelma, J. M., Birnie, E., Weehuizen, T. A., Scicluna, B. P., Belzer, C., Houtkooper, R. H., . . . Budding, A. E. (2017). The gut microbiota as a modulator of innate immunity during melioidosis. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(4), e0005548.
311. Lardot, B. (2018). Les affections hépatobiliaires du lapin de compagnie. *thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, France*. 184p
312. Lauková, A., Kandričáková, A., & Ščerbová, J. (2015). Use of bacteriocin-producing, probiotic strain *Enterococcus faecium* AL 41 to control intestinal microbiota in farm ostriches. *Letters in applied microbiology*, 60(6), 531-535.
313. Le, T. K. C., Hosaka, T., Nguyen, T. T., Kassu, A., Dang, T. O., Tran, H. B., Da Pham, X. (2015). Bifidobacterium species lower serum glucose, increase expressions of insulin signaling proteins, and improve adipokine profile in diabetic mice. *Biomedical Research*, 36(1), 63-70.
314. Lebas, F. (1996). *Le lapin: élevage et pathologie.. Productions animales*, 13(2), 109-116.
315. Lebas, F. (2004). Reflections on rabbit nutrition with a special emphasis on feed ingredients utilization. 8^{ème} Congrès mondial du lapin, 7-10 Septembre, 2004. Puebla, Mexico. 686p.
316. Lebas, F. (2008). Physiologie digestive et alimentation du lapin. *Enseignement Post Universitaire "Cuniculture: génétique-conduite d'élevage-pathologie" Yasmine Hammamet (Tunisie)*, 16-17 avril 2008.
317. Lebas, F., & Colin, M. (2000). Production et consommation de viande de lapin dans le Monde Estimation en l'an 2000. *Jornadas Internacionais du Cunicultura*, 24-25.
318. LeBlanc, J. G., Milani, C., De Giori, G. S., Sesma, F., Van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, 24(2), 160-168.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

319. Lee, C.-E., Kang, J.-S., & Kim, K.-I. (2008). Effects of gender, gonadectomy and sex hormones on growth and plasma cholesterol level in rats. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 53(1), 1-5.
320. Lee, Y. K., & Salminen, S. (2009). Handbook of probiotics and prebiotics: John Wiley & Sons. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470432624>. Consulté le: 13.1.2020.
321. Lelkes, L., & Chang, C.-L. (1987). Microbial dysbiosis in rabbit mucoid enteropathy. *Laboratory Animal Science*, 37(6), 757-764.
322. Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.
323. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *nature*, 444(7122), 1022-1023.
324. Lide, D. R. (2004). CRC handbook of chemistry and physics (85): CRC press.
325. Lollo, P. C. B., Morato, P. N., Moura, C. S., Almada, C. N., Felicio, T. L., Esmerino, E. A., Cruz, A. G. (2015). Hypertension parameters are attenuated by the continuous consumption of probiotic Minas cheese. *Food Research International*, 76, 611-617. doi:<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.015>
326. Lombard, C. (1961). Nombre des globules sanguins et diamètre des hématies du lapin déterminés électroniquement. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. https://www.persee.fr/issue/bavf_0001-4192_1961_num_114_2. Consulté le 23.11.2019.
327. Loréal, O., Bardou-Jacquet, É., Island, M.-L., Fatih, N., Doyard, M., Detivaud, L., & Brissot, P. (2012). Métabolisme du fer. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 47(3), 117-124.
328. Lounaouci, G. (2001). Alimentation du lapin de chair dans les conditions de production algérienne. *Mémoire de Magistère en Sciences Agronomiques, Université de Blida, Algeria*. p129.
329. Lozano, W. M., Calvo, C. J., Arias-Mutis, O. J., Díaz, A., Such-Miquel, L., Zhao, J., . . . Zarzoso, M. (2019). Diet-Induced Metabolic Syndrome Reduced Heart Rate Variability and Increased Irregularity and Complexity of Short-Term RR Time Series in Rabbits. *Animals : an open access journal from MDPI*, 9(8), 572. doi:10.3390/ani9080572
330. Ludwig, W., Schleifer, K.-H., & Whitman, W. B. (2009). Revised road map to the phylum Firmicutes. In *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology* (pp. 1-13): Springer.
331. Luo, R., Zhang, J., Zhang, X., Zhou, Z., Zhang, W., Zhu, Z., Peng, G. (2020). *Bacillus subtilis* HH2 ameliorates TNBS-induced colitis by modulating gut microbiota composition and improving intestinal barrier function in rabbit model. *Journal of Functional Foods*, 74, 104167. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104167>
332. Lupp, C., Robertson, M. L., Wickham, M. E., Sekirov, I., Champion, O. L., Gaynor, E. C., & Finlay, B. B. (2007). Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe*, 2(2), 119-129.
333. Lye, H.-S., Rahmat-Ali, G. R., & Liong, M.-T. (2010). Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *International Dairy Journal*, 20(3), 169-175.
334. MacKellar, M., & Vigerust, D. J. (2016). Role of haptoglobin in health and disease: a focus on diabetes. *Clinical Diabetes*, 34(3), 148-157.
335. Macpherson, A. J., & Harris, N. L. (2004). Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*, 4(6), 478-485. doi:10.1038/nri1373
336. Mahmoud, H., Amber, K. A., Elgendy, S., Dawood, M. A., Elwakeel, E. M., & Paray, B. A. (2020). Oxidative stress, hemato-immunological, and intestinal morphometry changes induced by ochratoxin A in APRI rabbits and the protective role of probiotics. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(28), 35439-35448.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

337. Makarova, K., Slesarev, A., Wolf, Y., Sorokin, A., Mirkin, B., Koonin, E., . . . Polouchine, N. (2006). Comparative genomics of the lactic acid bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(42), 15611-15616.
338. Mäkivuokko, H., Tiihonen, K., Tynkkynen, S., Paulin, L., & Rautonen, N. (2010). The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *British journal of nutrition*, 103(2), 227-234. doi:10.1017/S0007114509991553
339. Manaer, T., Yu, L., Nabi, X.-H., Dilidaxi, D., Liu, L., & Sailike, J. (2021). The beneficial effects of the composite probiotics from camel milk on glucose and lipid metabolism, liver and renal function and gut microbiota in db/db mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 127. doi:10.1186/s12906-021-03303-4
340. Mancini, S., & Paci, G. (2021). Probiotics in Rabbit Farming: Growth Performance, Health Status, and Meat Quality. *Animals*, 11(12), 3388p.
341. Marchesseau-David, A. (2019). Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbioses et prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à *Clostridium difficile* par la prise de probiotiques. *Thèse de doctorat en médecine, Limoge, France*. 174p.
342. Margulies, M., Egholm, M., Altman, W. E., Attiya, S., Bader, J. S., Bemben, L. A., . . . Chen, Z. (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *nature*, 437(7057), 376-380.
343. Marty, J., Lavarde, M.-A., & Raynaud, P. (1976). Etude chez le lapin du métabolisme des acides aminés dans la paroi d'une poche caecale isolée. *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*. 6 (1), 85-95.
344. Masik, C. (2017). Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. *Thèse de doctorat en pharmacie, Toulouse, France*. 25-95
345. McFarland, L. V. (2007). Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel medicine and infectious disease*, 5(2), 97-105.
346. McLean, K. J., Hans, M., & Munro, A. W. (2012). Cholesterol, an essential molecule: diverse roles involving cytochrome P450 enzymes. *Biochemical society transactions*, 40(3), 587-593.
347. Meineri, G., Ingravalle, F., Radice, E., & Aragno, M. (2009). Effects of high fat diets and *Spirulina Platensis* supplementation in New Zealand White rabbit. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(12), 2735-2744.
348. Mekroud, M. (2017). Contribution à l'étude de quelques paramètres hématologiques et ioniques chez le cheval dans le nord de l'Algérie. *Mémoire de magistère en médecine vétérinaire, Constantine, Algérie*. 22-35..
349. Meng, H., Ba, Z., Lee, Y., Peng, J., Lin, J., Fleming, J. A., Rogers, C. J. (2017). Consumption of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in yogurt reduced expression of TLR-2 on peripheral blood-derived monocytes and pro-inflammatory cytokine secretion in young adults. *European journal of nutrition*, 56(2), 649-661.
350. Meredith, A., & Rayment, L. (2000). Liver disease in rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 9(3), 146-152.
351. Michelland, R., Combes, S., Monteils, V., Bayourthe, C., Cauquil, L., Enjalbert, F., Zened, A. (2012). Analyse comparée des écosystèmes digestifs du rumen de la vache et du caecum du lapin. *INRA Productions Animales*, 25(5), 395-406.
352. Miedema, K. (2005). Standardization of HbA1c and optimal range of monitoring. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 65(sup240), 61-72.
353. Miglioranza Scavuzzi, B., Miglioranza, L. H. d. S., Henrique, F. C., Pitelli Paroschi, T., Lozovoy, M. A. B., Simão, A. N. C., & Dichi, I. (2015). The role of probiotics on each

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. *Expert opinion on therapeutic targets*, 19(8), 1127-1138.
354. Million, M., Angelakis, E., Paul, M., Armougom, F., Leibovici, L., & Raoult, D. (2012). Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microbial pathogenesis*, 53(2): 100-108.
355. Mintzer, D. M., Billet, S. N., & Chmielewski, L. (2009). Drug-induced hematologic syndromes. *Advances in hematology*, <https://doi.org/10.1155/2009/495863>. Consulté le: 19.2.2020.
356. Mithieux, G. (2020). Détection du glucose sanguin par le système nerveux: pourquoi, où, comment? *Annales de Biologie Clinique*. 78(2),134-138. doi:10.1684/abc.2020.1531
357. Mohamed, A. B. (2018). Impact des fibres alimentaires et des acides gras à chaîne courte sur le dialogue tube digestif, foie et tissus périphériques, dans le cadre d'une surnutrition. *Thèse de doctorat en sciences de la vie, Clermont Auvergne, France*. 262p
358. Mohamed, A. F., El-Sayiad, G. A., Reda, F., & Ashour, E. (2017). Effects of breed, probiotic and their interaction on growth performance, carcass traits and blood profile of growing rabbits. *Zagazig J. Agric. Res.*, 44(1), 215-227.
359. Moman, R. N., Gupta, N., & Varacallo, M. (2017). Physiology, Albumin. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/>. Consulté le 13.3.2019.
360. Moncoulon, R., Raynaud, P., & Bozzolo, G. (1971). Influence de la microflore sur l'absorption intestinale du fer chez le lapin domestique (*oryctolagus cuniculus*). *Annales de Recherches Vétérinaires*. 2 (2), 239-257.
361. Moore, D. M., Zimmerman, K., & Smith, S. A. (2015). Hematological assessment in pet rabbits: Blood sample collection and blood cell identification. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 18(1), 9-19.
362. Mordret, F., & Helme, J.-P. (1975). Les lipides composition et structure glycéridique. *Annales de la nutrition et de l'alimentation*. (29), 1-47.
363. Moriles, K. E., & Azer, S. A. (2020). Alanine Amino Transferase (ALT). *StatPearls* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559278/>. Consulté le 18.9.2019.
364. Morizot, J. (2014). La créatinine plasmatique comme outil de dépistage de la dénutrition: étude préliminaire sur ses intérêts potentiels et limites. *Thèse de doctorat en médecine, Grenoble, France*. 56p.
365. Muscogiuri, G., Cantone, E., Cassarano, S., Tuccinardi, D., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2019). Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International journal of obesity supplements*, 9(1), 10-19.
366. Mutanei, A. E. G. (2018). Plasma Total Protein and Albumin levels among metabolic syndrome patients in Khartoum State. Sudan University of Science & Technology, 1.67.53.40/jspui/bitstream/123456789/23251/1/Plasma Total Protein.....pdf .Consulté le 17.11.2021.
367. Nabi, X.-H., Ma, C.-Y., Manaer, T., Heizati, M., Wulazibieke, B., & Aierken, L. (2016). Anti-atherosclerotic effect of traditional fermented cheese whey in atherosclerotic rabbits and identification of probiotics. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 309. doi:10.1186/s12906-016-1285-8
368. Naito, E., Yoshida, Y., Makino, K., Kounoshi, Y., Kunihiro, S., Takahashi, R., Ishikawa, F. (2011). Beneficial effect of oral administration of Lactobacillus casei strain Shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice. *Journal of applied microbiology*, 110(3), 650-657.
369. Nakagawa, H., Kida, Y., Sakamoto, K., Haneda, M., & Kikkawa, R. (1996). [Relationship between the stage of diabetic nephropathy and serum lipoprotein (a) concentrations--influence of hypoproteinemia]. *Nihon Jinzo Gakkai shi*, 38(11), 513-518.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

370. Naranjo-Gomez, M., Lambour, J., Piechaczyk, M., & Pelegrin, M. (2018). Neutrophils are essential for induction of vaccine-like effects by antiviral monoclonal antibody immunotherapies. *JCI insight*, 3(9).
371. Nari, N., & Ghasemi, H. A. (2020). Growth performance, nutrient digestibility, bone mineralization, and hormone profile in broilers fed with phosphorus-deficient diets supplemented with butyric acid and *Saccharomyces boulardii*. *Poultry Science*, 99(2), 926-935. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.046>
372. Nelson, R. W., Himsel, C. A., Feldman, E. C., & Bottoms, G. D. (1990). Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *Am J Vet Res*, 51(9), 1357-1362.
373. Ning, B., Wang, X., Yu, Y., Waqar, A. B., Yu, Q., Koike, T., Fan, J. (2015). High-fructose and high-fat diet-induced insulin resistance enhances atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Nutrition & metabolism*, 12(1), 1-11.
374. Norberg, M., Eriksson, J. W., Lindahl, B., Andersson, C., Rolandsson, O., Stenlund, H., & Weinehall, L. (2006). A combination of HbA1c, fasting glucose and BMI is effective in screening for individuals at risk of future type 2 diabetes: OGTT is not needed. *Journal of internal medicine*, 260(3), 263-271.
375. Nurkholis, M., & Puspitarini, O. R. (2021). Pengaruh penambahan campuran nitrobacter sp dan lactobacillus fermentum terenkapsulasi terhadap konsumsi pakan, pertambahan bobot badan, dan konversi pakan pada kelinci: Effect of Additional Nitrobacter sp and Lactobacillus fermentum Encapsulated on Feed Consumption, Weight Gain, and Feed Conversion Ratio of Rabbits. *Buletin Nutrisi dan Makanan Ternak*, 15(2).
376. Nwachukwu, C. U., Aliyu, K. I., & Ewuola, E. O. (2021). Growth indices, intestinal histomorphology, and blood profile of rabbits fed probiotics- and prebiotics-supplemented diets. *Translational animal science*, 5(3). doi:10.1093/tas/txab096
377. O'Doherty, P., Kuksis, A., & Buchnea, D. (1972). Enantiomeric diglycerides as stereospecific probes in triglyceride synthesis in vitro. *Canadian journal of biochemistry*, 50(8), 881-887.
378. Ochoa-Repáraz, J., & Kasper, L. H. (2016). The second brain: is the gut microbiota a link between obesity and central nervous system disorders? *Current Obesity Reports*, 5(1), 51-64.
379. Oguntoye, M., Ezekiel, O., & Oridupa, O. (2021). Provitamin A cassava hydrolysate with *Lactobacillus rhamnosus* GG regulates weight gain, lipids and postprandial glycemia in wistar rats and humans. *Nutrition & Food Science*. 4(2),445.
380. Olayemi, F., & Nottidge, H. O. (2007). Effect of age on the blood profiles of the New Zealand rabbit in Nigeria. *African Journal of Biomedical Research*, 10(1). 73 - 76
381. Ologunowa, E. O. (2000). Rabbit breeds analysis for haematological indices. <http://dspace.futa.edu.ng:8080/jspui/handle/123456789/1642>.
382. Öner, Ö., Aslim, B., & Aydaş, S. B. (2014). Mechanisms of cholesterol-lowering effects of lactobacilli and bifidobacteria strains as potential probiotics with their bsh gene analysis. *Journal of molecular microbiology and biotechnology*, 24(1), 12-18.
383. Ooi, L.-G., & Liong, M.-T. (2010). Cholesterol-Lowering Effects of Probiotics and Prebiotics: A Review of in Vivo and in Vitro Findings. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(6), 2499-2522.
384. Orbié, J. (2015). L'importance d'une flore intestinale mature équilibrée sur la santé de l'Homme. *Thèse de doctorat en pharmacie, Lile, France*. 179p.
385. Org, E., Mehrabian, M., Parks, B. W., Shipkova, P., Liu, X., Drake, T. A., & Lusi, A. J. (2016). Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. *Gut microbes*, 7(4), 313-322.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

386. Osborn, A. M., Moore, E. R., & Timmis, K. N. (2000). An evaluation of terminal-restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis for the study of microbial community structure and dynamics. *Environmental microbiology*, 2(1), 39-50.
387. Osman, A., El-Gazzar, N., Almanaa, T. N., El-Hadary, A., & Sitohy, M. (2021). Lipolytic Postbiotic from *Lactobacillus paracasei* Manages Metabolic Syndrome in Albino Wistar Rats. *Molecules*, 26(2), 472.
388. Otto-Ślusarczyk, D., Graboń, W., & Mielczarek-Putna, M. (2016). Aspartate aminotransferase--key enzyme in the human systemic metabolism. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 70, 219-230.
389. Ouyed, A. (2009). Évaluation du rendement en carcasse, en muscle et du poids des différentes parties des lapins de lignées pures et hybrides. *Rapport final déposé au Conseil pour le développement de l'agriculture du Québec et au Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec*. <https://www.agrireseau.net/grandsgebiers/documents/rapport%20final-avril%202009.pdf>. Consulté le: 25.10.2019.
390. Özkan, C., Kaya, A., & Akgül, Y. (2012). Normal values of haematological and some biochemical parameters in serum and urine of New Zealand white rabbits. *World Rabbit Science*, 20(4), 253-259.
391. Özkan, Ö., & Pekkaya, S. (2018). Normal values of biochemical parameters in serum of New Zealand White Rabbits. *studies*, 4, 8.
392. Palmu, J., Salosensaari, A., Havulinna, A. S., Cheng, S., Inouye, M., Jain, M., Humphrey, G. C. (2020). Association between the gut microbiota and blood pressure in a population cohort of 6953 individuals. *Journal of the American Heart Association*, 9(15), e016641.
393. Park, D.-Y., Ahn, Y.-T., Huh, C.-S., McGregor, R. A., & Choi, M.-S. (2013). Dual probiotic strains suppress high fructose-induced metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology*, 19(2), 274-283. doi:10.3748/wjg.v19.i2.274
394. Park, D.-Y., Ahn, Y.-T., Park, S.-H., Huh, C.-S., Yoo, S.-R., Yu, R., Choi, M.-S. (2013). Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS ONE*, 8(3), e59470.
395. Park, J. E., Lee, D. K., Kim, K. T., Seo, J. G., Chung, M. J., Ha, N. J., Kim, K. (2015). Hepatoprotective effects of dual-coated and uncoated mixture of probiotics in rats. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 29(6), 1164-1168.
396. Park, K.-Y., Kim, B., & Hyun, C.-K. (2015). *Lactobacillus rhamnosus* GG improves glucose tolerance through alleviating ER stress and suppressing macrophage activation in db/db mice. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 56(3), 240-246.
397. Patel, J. B. (2001). 16S rRNA gene sequencing for bacterial pathogen identification in the clinical laboratory. *Molecular diagnosis*, 6(4), 313-321.
398. Pavic, P. M., & Gérome, P. P. (2013). Hématologie Collège National des Enseignants de Médecine Interne. *Université Médicale Virtuelle Francophone*. <http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/cours.pdf>. Consulté le 09.12.2020.
399. Pawlak, R., Lester, S., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(5), 541-548.
400. Pechère-Bertschi, A., & Amati, M. B. F. (2000). Hypertension artérielle chez la femme: une autre physiopathologie? *Rev Med Suisse*, 4, 20880.

401. Peretti, N. (2012). Conséquences métaboliques des malabsorptions lipidiques: apports de l'étude des hypocholestérolémies familiales. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 19(4), 228-231.
402. Peris-Bondia, F., Latorre, A., Artacho, A., Moya, A., & D'Auria, G. (2011). The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PLoS ONE*, 6(7), e22448.
403. Pernet, J. (2015). Insuffisance surrénale aiguë. *SFMU, urgences*.
404. Peterson, D. A., Frank, D. N., Pace, N. R., & Gordon, J. I. (2008). Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*, 3(6), 417-427.
405. Petitprez, M., Moncoulon, R., Albertini, L., & Raynaud, P. (1978). *The fate of 59 Fe-labelled caecal microorganisms during intestinal mucosa absorption. Autoradiographic study in rabbit*. Paper presented at the Annales de Biologie Animale. Biochimie. Biophysique.
406. Picone, O. (2011). *Influence de l'alimentation hyperlipidique hypercholestérolémique sur l'expression génique embryonnaire et le développement de maladies à long terme: études sur le modèle lapin*. Université Paris Sud-Paris XI,
407. Poljičak-Milas, N., Kardum-Skelin, I., Vuđan, M., Marenjak, T. S., Ballarin-Perharić, A., & Milas, Z. (2009). Blood cell count analyses and erythrocyte morphometry in New Zealand white rabbits. *Vet Arhiv*, 79, 561-571.
408. Portier, K., Kirschvink, N., Fellmann, N., Coudert, J., & Lekeux, P. (2007). *Paramètres influençant la structure et la fonction du globule rouge chez le cheval*. Paper presented at the Annales de Médecine Vétérinaire.
409. Portune, K. J., Beaumont, M., Davila, A.-M., Tomé, D., Blachier, F., & Sanz, Y. (2016). Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: the two sides of the coin. *Trends in Food Science & Technology*, 57, 213-232.
410. Poujeol, P., Bidet, M., & Tauc, M. (1995). Calcium transport in rabbit distal cells. *Kidney International*, 48(4), 1102-1110.
411. Pradhan, A. D. (2014). Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. *Clinical Chemistry*, 60(1), 44-52. doi:10.1373/clinchem.2013.202549
412. Prasad, K. (2008). Serum biochemical changes in rabbits on a regular diet with and without flax lignan complex following a high-cholesterol diet. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 17(1), 27-32. doi:10.1055/s-0031-1278276
413. Psomas, E., Fletouris, D., Litopoulou-Tzanetaki, E., & Tzanetakis, N. (2003). Assimilation of cholesterol by yeast strains isolated from infant feces and Feta cheese. *Journal of dairy science*, 86(11), 3416-3422.
414. Quach, D., & Britton, R. A. (2017). Gut Microbiota and Bone Health. In L. R. McCabe & N. Parameswaran (Eds.), *Understanding the Gut-Bone Signaling Axis: Mechanisms and Therapeutic Implications* (pp. 47-58). Cham: Springer International Publishing.
415. Quintana, N. J. (2014). Validation de l'injection d'hémimine, chez la souris, comme un modèle pour étudier les effets sur les cellules osseuses. *Thèse de doctorat en biologie, Québec, Canada*. 59p.
416. Raffi-Henry, H. (2008). Granulocyte éosinophile: physiologie et implication dans les réactions inflammatoires parasitaires: étude bibliographique. *Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, France*. 269p.
417. Rahman, M., Mustari, A., Salauddin, M., & Rahman, M. (2013). Effects of probiotics and enzymes on growth performance and haematobiochemical parameters in broilers. *Journal of the Bangladesh Agricultural University*, 11(452-2016-35532), 111-118.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

418. Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W. M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*, 38(5), 996-1047. doi:10.1111/1574-6976.12075
419. Rastegar, A. (1990). Serum potassium. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK307/>. Consulté le 22.1.2020.
420. Ravache, F. (2016). Rôle du microbiote dans les pathologies hépatiques: une révolution pour la prise en charge des patients? , *Thèse de doctorat en pharmacie, Rennes, France*. 103p
421. Ravel, R. (1969). *Clinical Laboratory Medicine: Application of Laboratory Data*. 1^{ère} Ed. *Year Book Medical Publishers, Chicago, USA*, 415p.
422. Rebolledo, C., Cuevas, A., Zambrano, T., Acuña, J. J., Jorquera, M. A., Saavedra, K., Salazar, L. A. (2017). Bacterial community profile of the gut microbiota differs between hypercholesterolemic subjects and controls. *BioMed research international*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698878/>. Consulté le: 1.4.2019.
423. Reddy, B., Pleasants, J., Zimmerman, D., & Wostmann, B. (1965). Iron and copper utilization in rabbits as affected by diet and germfree status. *The Journal of Nutrition*, 87(2), 189-196.
424. Redrobe, S. (2002). *Calcium metabolism in rabbits*. *The Seminars in avian and exotic pet medicine*. 11(2), 94-101
425. Renouf, B., Mascot, N., & Picot, A. (2009). Réduction des apports de phosphore et de protéines dans l'alimentation des lapins en engraissement: Intérêt zootechnique et environnemental. *Cuniculture Magazine*, 36, 9-11.
426. Renz, H., Brandtzaeg, P., & Hornef, M. (2012). The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 12(1), 9-23.
427. Rerat, A., Lisoprawski, C., Vaissade, P., & Vaugelade, P. (1979). Métabolisme de l'urée dans le tube digestif du porc: données préliminaires qualitatives et quantitatives. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 1(52), 333-346.
428. Ridlon, J. M., Kang, D.-J., & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of lipid research*, 47(2), 241-259.
429. Rio, S. (2016). Etude des métabolismes du fer et de l'hème au cours de l'érythropoïèse normale et pathologique (anémie de Blackfan-Diamond). <https://www.hal.inserm.fr/STAR/tel-01759755v1>. Consulté le: 24.6.2019.
430. Rodríguez-Correa, E., González-Pérez, I., Clavel-Pérez, P. I., Contreras-Vargas, Y., & Carvajal, K. (2020). Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutrition & Diabetes*, 10(1), 24. doi:10.1038/s41387-020-0127-4
431. Rodwell, V. W. (2002). Transformation des acides aminés en produits spécialisés. *Biochimie de Harper*, 347p.
432. Rogel-Gaillard, C. (2014). Le microbiote intestinal: un compartiment biologique à explorer chez les animaux d'élevage. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. <https://doi.org/10.4267/2042/53808>. Consulté le 6.1.2021.
433. Rondanelli, M., Miraglia, N., Putignano, P., Castagliuolo, I., Brun, P., Dall'Acqua, S., . . . Nichetti, M. (2021). Effects of 60-Day *Saccharomyces boulardii* and Superoxide Dismutase Supplementation on Body Composition, Hunger Sensation, Pro/Antioxidant Ratio, Inflammation and Hormonal Lipo-Metabolic Biomarkers in Obese Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 13(8), 2512.
434. Rosa, R. (1993). Erythroenzymopathies: modèle d'études coordonnées par biochimie et biologie moléculaire. *médecine/sciences*, 11(9), 1218-1227.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

435. Rostan, O., Tarte, K., & Amé-Thomas, P. (2014). Le polynucléaire basophile: nouveautés en physiopathologie et implications diagnostiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014(462), 95-105.
436. Rothschild, M. A., Oratz, M., & Schreiber, S. S. (1988). Serum albumin. *Hepatology*, 8(2), 385-401. doi:10.1002/hep.1840080234
437. Rotolo, L., Gai, F., Peiretti, P. G., Ortoffi, M., Zoccarato, I., & Gasco, L. (2014). Live yeast (*Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*) supplementation in fattening rabbit diet: Effect on productive performance and meat quality. *Livestock Science*, 162, 178-184. doi:https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.01.022
438. Rousseau, V. (2004). *Evaluation d'oligosaccharides à effet prébiotique vis-à-vis de la microflore vaginale. Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, France.* 186p
439. Roussille, H. (2019). Leçons de chimie. <https://docplayer.fr/168995171-Lecons-de-chimie-hugo-roussille-25-juin-2019.html>. Consulté le 13.12.2020.
440. Ruemmele, F.-M., & Goulet, O. (2007). Probiotiques et pathologies digestives de l'enfant. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 45-50.
441. Rusu, I. G., Suharoschi, R., Vodnar, D. C., Pop, C. R., Socaci, S. A., Vulturar, R., Kerezsi, A. D. (2020). Iron supplementation influence on the gut microbiota and probiotic intake effect in iron deficiency—A literature-based review. *Nutrients*, 12(7), 1993.
442. Rutten, N., Gorissen, D., Eck, A., Niers, L., Vlieger, A., Besseling-Van Der Vaart, I., Rijkers, G. (2015). Long term development of gut microbiota composition in atopic children: impact of probiotics. *PLoS ONE*, 10(9), e0137681.
443. Ryan, J. J., Hanes, D. A., Schafer, M. B., Mikolai, J., & Zwickey, H. (2015). Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: a single-arm, open-label pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21(5), 288-293.
444. Şahin, S., Diler Durgut, B., Dilber, B., Acar Arslan, E., Kamaşak, T., & Cansu, A. (2020). Increased Hemoglobin and Plateletcrit Levels Indicating Hemoconcentration in Pediatric Patients with Migraine. *J Pediatr Neurosci*, 15(2), 99-104. doi:10.4103/jpn.JPN_73_19
445. Saidj, D., Aliouat, S., Arabi, F., Kirouani, S., Merzem, K., Merzoud, S., Ainbaziz, H. (2013). La cuniculture fermière en Algérie: une source de viande non négligeable pour les familles rurales. *Livestock Research for Rural Development*, 25(8).
446. Salonen, A., & de Vos, W. M. (2014). Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual review of food science and technology*, 5, 239-262.
447. Salonen, A., Lahti, L., Salojärvi, J., Holtrop, G., Korpela, K., Duncan, S. H., Lobley, G. E. (2014). Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *The ISME journal*, 8(11), 2218-2230.
448. Saulais, C. (2000). Calcium et magnésium dans l'organisme humain: trois sites d'action comparés; ostéogénèse, fonction rénale, influx nerveux. *Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy, France.* 32-70.
449. Sazawal, S., Dhingra, U., Hiremath, G., Sarkar, A., Dhingra, P., Dutta, A., Black, R. E. (2010). Effects of *Bifidobacterium lactis* HN019 and Prebiotic Oligosaccharide Added to Milk on Iron Status, Anemia, and Growth Among Children 1 to 4 Years Old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(3), 341-346. doi:10.1097/MPG.0b013e3181d98e45
450. Schmidl, M., & Forstner, V. (1986). Laboratory testing in veterinary medicine diagnosis and clinical monitoring. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300723510>. Consulté le 13.1.2020.
451. Segal, H. L., & Matsuzawa, T. (1970). [6] l-Alanine aminotransferase (rat liver). In *Methods in enzymology* (Vol. 17, pp. 153-159).

- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*, 90(3), 859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
452. Shamsadini, S., Darvish, M. S., Abdollahi, H., Fekri, A., & Ebrahimi, H. (2006). Creatinine, blood urea nitrogen and thyroid hormone levels before and after haemodialysis. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 12 (1-2), 231-235, 2006.
453. Shariaty, Z., Mahmoodi Shan, G. R., Farajollahi, M., Amerian, M., & Behnam Pour, N. (2017). The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 22, 74-74. doi:10.4103/jrms.JRMS_614_16
454. Sharma, K. G., Vidyarthi, V., Archana, K., & Zuyie, R. (2016). Probiotic supplementation in the diet of rabbits—A Review. *Livest. Res. Int*, 4(1), 1-10.
455. Sharp, R. L. (2006). Role of sodium in fluid homeostasis with exercise. *Journal of the American College of Nutrition*, 25(sup3), 231S-239S.
456. Sheng, L., Jena, P. K., Liu, H.-X., Kalanetra, K. M., Gonzalez, F. J., French, S. W., .Wan, Y.-J. Y. (2017). Gender differences in bile acids and microbiota in relationship with gender dissimilarity in steatosis induced by diet and FXR inactivation. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
457. Sherman, K. E. (1991). Alanine aminotransferase in clinical practice: a review. *Archives of internal medicine*, 151(2), 260-265.
458. Sherwin, E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1420(1), 5-25.
459. Shin, J., Noh, J.-R., Chang, D.-H., Kim, Y.-H., Kim, M. H., Lee, E. S., Kim, B.-C. (2019). Elucidation of Akkermansia muciniphila probiotic traits driven by mucin depletion. *Frontiers in microbiology*, 10, 1137.
460. Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69.
461. Shrivastava, A., & Jha, R. (2010). Effects of different chemical composition and probiotic on the haematobiochemical profile of rabbit. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*, 9(9), 1507-1513.
462. Sid, S., Benyoucef, M., Korteby, H. M., & Boudjenah, H. (2018). Performances de reproduction des lapines de souche synthétique et de population blanche en Algérie. *Livest. Res. Rural Dev*, 30(7).
463. Silva, T. d. O., Kreutz, L. C., Barcellos, L. J. G., Borella, J., Soso, A. B., & Souza, C. (2005). Reference values for chinchilla (*Chinchilla laniger*) blood cells and serum biochemical parameters. *Ciência Rural*, 35, 602-606.
464. Simonová, M., Marcináková, M., Stropfiová, V., Cobanová, K., Gancarcíková, S., Vasilková, Z., & Lauková, A. (2008). Effect of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and new isolate *Enterococcus faecium* EF2019 (CCM 7420) on growth, blood parameters, microbiota and coccidia oocysts excretion in rabbits. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, 3(1), 7.
465. Simonová, M. P., Chrastinová, L., & Lauková, A. (2020). Autochthonous Strain *Enterococcus faecium* EF2019 (CCM7420), Its Bacteriocin and Their Beneficial Effects in Broiler Rabbits—A Review. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 10(7).
466. Simonová, M. P., Lauková, A., Chrastinova, L., Plachá, I., Stropfiová, V., Cobanova, K., Chrenková, M. (2013). Combined administration of bacteriocin-producing, probiotic strain *Enterococcus faecium* CCM7420 with *Eleutherococcus senticosus* and their effect in rabbits. *Polish journal of veterinary sciences*, 16(4).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

467. Simpson, H. L., & Campbell, B. J. (2015). dietary fibre–microbiota interactions. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(2), 158-179.
468. Skrypnik, K., & Suliburska, J. (2018). Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(7), 2449-2460.
469. Snodgrass, P., Lin, R., Müller, W., & Aoki, T. (1978). Induction of urea cycle enzymes of rat liver by glucagon. *Journal of Biological Chemistry*, 253(8), 2748-2753.
470. Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 11(4), 227-238. doi:10.1038/nrmicro2974
471. Souidi, M., Parquet, M., Dubrac, S., & Lutton, C. (2001). Les nouvelles voies de la biosynthèse des acides biliaires. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 25(1), 81-92.
472. Souza Cruz, E. M., Bitencourt de Moraes, J. M., Dalto da Rosa, C. V., da Silva Simões, M., Comar, J. F., de Almeida Chuffa, L. G., & Seiva, F. R. F. (2020). Long-term sucrose solution consumption causes metabolic alterations and affects hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Biology open*, 9(3), bio047282.
473. Straw, E. (1988). Bacteria of rabbit gut and their role in the health of rabbit. *Applied Rabbit Research*, 3, 142-150.
474. Suckow, M. A., Stevens, K. A., & Wilson, R. P. (2012). The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents: *Academic Press*. (4), 1247-1268
475. Surawicz, C. M., Elmer, G. W., Speelman, P., McFarland, L. V., Chinn, J., & Van Belle, G. (1989). Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*, 96(4), 981-988.
476. Surdzhijaska, S., Ganev, G., Stoilov, I., Vladimirova, L., & Tankov, D. (2004). Effect of additive of probiotic Lactina to combined forages on productivity of rabbits. *Journal of Animal Science*. 42(2), 13-16
477. Tag El Din, N. (2019). Effect of dry live yeast inclusion in fattening rabbit diets on productive performance and digestibility of nutrients. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 29(2), 219-233.
478. Taghli, A. (2010). Les altérations plasmatiques et hépatiques induites par l'hyperhomocystéinémie chez le lapin domestique mâle. <http://hdl.handle.net/123456789/2839>. Consulté le 24.1.2021.
479. Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine*, 22(7), 713-722. doi:10.1038/nm.4142
480. Tao, Y.-W., Gu, Y.-L., Mao, X.-Q., Zhang, L., & Pei, Y.-F. (2020). Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of translational medicine*, 18(1), 30. doi:10.1186/s12967-020-02213-2
481. Tappy, L. (2004). Glucagon et glucorégulation. *Annales d'endocrinologie*. 65(1), 77-79.
482. Terciolo, C., Dapoigny, M., & Andre, F. (2019). Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clinical and experimental gastroenterology*, 12, 67.
483. Thévenot, T., Weil, D., Ducloux, D., Di Martino, V., & Francoz, C. (2019). Diagnostic, causes et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la cirrhose. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 26(2), 192-199.
484. Thoma-Uszynski, S., Stenger, S., Takeuchi, O., Ochoa, M. T., Engele, M., Sieling, P. A., . . . Wagner, M. (2001). Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science*, 291(5508), 1544-1547.
485. Thrall, M. A., Weiser, G., Allison, R. W., & Campbell, T. W. (2012). Veterinary hematology and clinical chemistry: John Wiley & Sons. <https://www.cabdirect.org/cabdirect /20133232950>. Consulté le 2.3.2020.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

486. Throop, J. L., Kerl, M. E., & Cohn, L. A. (2004). Albumin in health and disease: causes and treatment of hypoalbuminemia. *Compendium*, 26, 940-948.
487. Thursby, E., & Juge, N. (2017a). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823-1836. doi:10.1042/BCJ20160510
488. Thursby, E., & Juge, N. (2017b). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836. doi:10.1042/bcj20160510
489. Tonucci, L. B., Dos Santos, K. M. O., de Oliveira, L. L., Ribeiro, S. M. R., & Martino, H. S. D. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, 36(1), 85-92.
490. Tordoff, M. G., Bachmanov, A. A., & Reed, D. R. (2007). Forty mouse strain survey of voluntary calcium intake, blood calcium, and bone mineral content. *Physiology & behavior*, 91(5), 632-643. doi:10.1016/j.physbeh.2007.03.027
491. Touati, S., Meziri, F., Devaux, S., Berthelot, A., Touyz, R. M., & Laurant, P. (2011). Exercise reverses metabolic syndrome in high-fat diet-induced obese rats. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(3), 398-407. doi:10.1249/mss.0b013e3181eeb12d
492. Tournut, J. (1989). Les probiotiques en élevage: applications. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz*, 8(2), 533-549.
493. Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *nature*, 489(7415), 242-249.
494. Trocino, A., Xiccato, G., Queaque, P., & Sartori, A. (2002). *Effect of transport duration and sex on carcass and meat quality of growing rabbits*. Paper presented at the Proceeding of 2nd Rabbit Congress of the America, Cuba.
495. Tronieri, J. S., Wurst, C. M., Pearl, R. L., & Allison, K. C. (2017). Sex Differences in Obesity and Mental Health. *Current Psychiatry Reports*, 19(6), 29. doi:10.1007/s11920-017-0784-8
496. Valdiguié, P. (2000). Biochimie clinique: *Éditions médicales internationales*. <https://www.decite.fr/livres/biochimie-clinique-9782743004156.html>. Consulté le 19.1.2020.
497. Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., Tsigalou, C., & Dalamaga, M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Current Obesity Reports*, 9(3), 179-192. doi:10.1007/s13679-020-00379-w
498. Varga, M. (2014). Rabbit basic science. *Textbook of rabbit medicine*, 3.
499. Varlamov, O., Bethea, C. L., & Roberts, C. T., Jr. (2015). Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 5, 241-241. doi:10.3389/fendo.2014.00241
500. Vemuri, R., Shinde, T., Gundamaraju, R., Gondalia, S. V., Karpe, A. V., Beale, D. J., Eri, R. (2018). Lactobacillus acidophilus DDS-1 Modulates the Gut Microbiota and Improves Metabolic Profiles in Aging Mice. *Nutrients*, 10(9), 1255.
501. Vergin, F. (1954). Antibiotics and probiotics. *Hippokrates*, 25(4), 116-119.
502. Viera, A. J., & Wouk, N. (2015). Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. *American family physician*, 92(6), 487-495.
503. Villanueva-Millán, M., Perez-Matute, P., & Oteo, J. (2015). Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *Journal of physiology and biochemistry*, 71(3), 509-525.
504. Vonderheid, S. C., Tussing-Humphreys, L., Park, C., Pauls, H., OjiNjideka Hemphill, N., LaBomascus, B., Koenig, M. D. (2019). A systematic review and meta-analysis on the effects of probiotic species on iron absorption and iron status. *Nutrients*, 11(12), 2938.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

505. Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2011). 5 - Laboratory Tests in Liver Disease. In R. Saxena (Ed.), *Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach* (pp. 55-62). Saint Louis: W.B. Saunders.
506. Wade, G. N. (1976). Sex Hormones, Regulatory Behaviors, and Body Weight. In J. S. Rosenblatt, R. A. Hinde, E. Shaw, & C. Beer (Eds.), *Advances in the Study of Behavior Academic Press*. (6):201-279.
507. Wahlefeld, A. W. (1974). Triglycerides determination after enzymatic hydrolysis. In *Methods of enzymatic analysis* (pp. 1831-1835): Elsevier.
508. Wang, J., Tang, H., Zhang, C., Zhao, Y., Derrien, M., Rocher, E., Shen, J. (2015). Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *The ISME journal*, 9(1), 1-15. doi:10.1038/ismej.2014.99
509. Wang, J., Wan, R., Mo, Y., Zhang, Q., Sherwood, L. C., & Chien, S. (2010). Creating a long-term diabetic rabbit model. *Experimental diabetes research*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234414/>. Consulté le 25.2.2021.
510. Wang, K., Yu, X., Li, Y., Guo, Y., Ge, L., Pu, F., He, F. (2019). Bifidobacterium bifidum TMC3115 can characteristically influence glucose and lipid profile and intestinal microbiota in the middle-aged and elderly. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11(4), 1182-1194.
511. Wang, L., Feng, Y., Zhang, X., & Wu, G. (2019). Effect of probiotic *Lactobacillus reuteri* XC1 coexpressing endoglucanase and phytase on intestinal pH and morphology, carcass characteristics, meat quality, and serum biochemical indexes of broiler chickens. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 48p. doi: [10.1590/rbz4820180273](https://doi.org/10.1590/rbz4820180273).
512. Wang, Y., Wang, H., Howard, A. G., Tsilimigras, M. C. B., Avery, C. L., Meyer, K. A., Gordon-Larsen, P. (2020). Associations of sodium and potassium consumption with the gut microbiota and host metabolites in a population-based study in Chinese adults. *The American journal of clinical nutrition*, 112(6), 1599-1612. doi:10.1093/ajcn/nqaa263
513. Wang, Y., Xu, N., Xi, A., Ahmed, Z., Zhang, B., & Bai, X. (2009). Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Applied microbiology and biotechnology*, 84(2), 341-347.
514. Waqar, A. B., Koike, T., Yu, Y., Inoue, T., Aoki, T., Liu, E., & Fan, J. (2010). High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 213(1), 148-155.
515. Wardle, J., Waller, J., & Jarvis, M. J. (2002). Sex differences in the association of socioeconomic status with obesity. *American journal of public health*, 92(8), 1299-1304.
516. Weger, B. D., Gobet, C., Yeung, J., Martin, E., Jimenez, S., Betrisey, B., Foussier, A. (2019). The mouse microbiome is required for sex-specific diurnal rhythms of gene expression and metabolism. *Cell metabolism*, 29(2), 362-382. e368.
517. William, J. B., & Linda, M. B. (2000). Color atlas of veterinary histology. In: Lippincott Williams & Wilkins. <https://www.wiley.com/en-us/Color+Atlas+of+Veterinary+Histology%2C+3rd+Edition-p-978047095851300>. Consulté le 9.3.2020.
518. Willing, B., & Van Kessel, A. (2009). Intestinal microbiota differentially affect brush border enzyme activity and gene expression in the neonatal gnotobiotic pig. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 93(5), 586-595.
519. Wranicz, J. K., Cygankiewicz, I., Rosiak, M., Kula, P., Kula, K., & Zareba, W. (2005). The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 101(1), 105-110. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.07.010>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

520. Xavier-Santos, D., Bedani, R., Lima, E. D., & Saad, S. M. I. (2020). Impact of probiotics and prebiotics targeting metabolic syndrome. *Journal of Functional Foods*, 64, 103666. doi:https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103666
521. Xiao, L., Estelle, J., Küllerich, P., Ramayo-Caldas, Y., Xia, Z., Feng, Q., Liu, C. (2016). A reference gene catalogue of the pig gut microbiome. *Nature microbiology*, 1(12), 1-6.
522. Xu, Y., Tian, Y., Cao, Y., Li, J., Guo, H., Su, Y., Zhang, L. (2019). Probiotic properties of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* L1 and its growth performance-promotion in chicken by improving the intestinal microflora. *Frontiers in physiology*, 937p.
523. Yadav, R., Dey, D. K., Vij, R., Meena, S., Kapila, R., & Kapila, S. (2018). Evaluation of anti-diabetic attributes of *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5957, *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5897 and *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898 in streptozotocin induced diabetic rats. *Microbial pathogenesis*, 125, 454-462.
524. Yadav, S., & Jha, R. (2019). Strategies to modulate the intestinal microbiota and their effects on nutrient utilization, performance, and health of poultry. *Journal of animal science and biotechnology*, 10(1), 1-11.
525. Yalçın, S., Onbasilar, E., & Onbasilar, I. (2006). Effect of sex on carcass and meat characteristics of New Zealand White rabbits aged 11 weeks. *Asian-australasian journal of animal sciences*, 19(8), 1212-1216.
526. Yazar, E., Col, R., Konyalioglu, S., Birdane, Y. O., Elmas, M., & Bas, A. L. (2004). Effects of vitamin E and prednisolone on biochemical and haematological parameters in endotoxaemic New Zealand White Rabbits. *Bulletin-Veterinary Institute in Pulawy*, 48(2), 105-108.
527. Yeung, C. K., Shen, D. D., Thummel, K. E., & Himmelfarb, J. (2014). Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney International*, 85(3), 522-528.
528. Yin, W., Yuan, Z., Wang, Z., Yang, B., & Yang, Y. (2002). A diet high in saturated fat and sucrose alters glucoregulation and induces aortic fatty streaks in New Zealand White rabbits. *International journal of experimental diabetes research*, 3(3), 179-184.
529. Yin, Y.-N., Yu, Q.-F., Fu, N., Liu, X.-W., & Lu, F.-G. (2010). Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(27), 3394.
530. Yoon, K., & Kim, N. (2021). Roles of sex hormones and gender in the gut microbiota. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 27(3), 314.
531. Younis, T., Al-Gamal, M., & Hesham, A. (2019). Impact of probiotic (*Lactobacillus planterium*) supplementation on productive and physiological performance of growing rabbits under egyptian conditions. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 29(1), 125-148.
532. Zandecki, M., Genevieve, F., Gerard, J., & Godon, A. (2007). Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *International journal of laboratory hematology*, 29(1), 21-41.
533. Zarzoso, M., Mironov, S., Guerrero-Serna, G., Willis, B. C., & Pandit, S. V. (2014). Ventricular remodelling in rabbits with sustained high-fat diet. *Acta Physiol (Oxf)*, 211(1), 36-47. doi:10.1111/apha.12185
534. Zeng, Z., Yuan, Q., Yu, R., Zhang, J., Ma, H., & Chen, S. (2019). Ameliorative effects of probiotic *Lactobacillus paracasei* NL41 on insulin sensitivity, oxidative stress, and beta-cell function in a type 2 diabetes mellitus rat model. *Molecular nutrition & food research*, 63(22), 1900457.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

535. Zerrouki, N., Bolet, G., Berchiche, M., & Lebas, F. (2005). Evaluation of breeding performance of a local Algerian rabbit population raised in the Tizi-Ouzou area (Kabylia). *World Rabbit Science*, 13, 29-37.
536. Zhang, F., Qiu, L., Xu, X., Liu, Z., Zhan, H., Tao, X., Wei, H. (2017). Beneficial effects of probiotic cholesterol-lowering strain of *Enterococcus faecium* WEFA23 from infants on diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of dairy science*, 100(3), 1618-1628. doi:<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11870>
537. Zhang, J., Wang, S., Zeng, Z., Qin, Y., Shen, Q., & Li, P. (2020). Anti-diabetic effects of *Bifidobacterium animalis* 01 through improving hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic rat model. *Journal of Functional Foods*, 67, 103843. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103843>
538. Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C., Wang, H. (2021). Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators of Inflammation*, 2021, 5110276. doi:10.1155/2021/5110276
539. Zhang, T., Li, Q., Cheng, L., Buch, H., & Zhang, F. (2019). *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. *Microbial biotechnology*, 12(6), 1109-1125.
540. Zhang, Y.-J., Li, S., Gan, R.-Y., Zhou, T., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493-7519.
541. Zhao, D., Wu, T., Yi, D., Wang, L., Li, P., Zhang, J., Wu, G. (2017). Dietary supplementation with *Lactobacillus casei* alleviates lipopolysaccharide-induced liver injury in a porcine model. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2535.
542. Zhao, D., Zhu, H., Gao, F., Qian, Z., Mao, W., Yin, Y., Chen, D. (2020). Antidiabetic effects of selenium-enriched *Bifidobacterium longum* DD98 in type 2 diabetes model of mice. *Food & Function*, 11(7), 6528-6541.
543. Zhao, S., Chu, Y., Zhang, C., Lin, Y., Xu, K., Yang, P., Liu, E. (2008). Diet-induced central obesity and insulin resistance in rabbits. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 92(1), 105-111.

ANNEXES

ANNEXE 1

ANNEXE 1

Tableau 25 : Les paramètres hématologiques étudiés et leurs unités

Paramètres hématologiques	Unités
Nombre de globules rouges (GR)	10 ⁶ /mL
Hémoglobine (Hb)	g/dL
Hématocrite (Ht)	%
Nombre total de globules blancs (GB)	10 ³ /μL
Nombre absolu de lymphocytes (LYMPHO≠)	10 ³ / μL
Nombre absolu de monocytes (MONO≠)	10 ³ / μL
Nombre absolu de neutrophiles (NEUT≠)	10 ³ / μL
Nombre absolu d'éosinophiles (EO≠)	10 ³ / μL
Nombre absolu de basophiles (BASO≠)	10 ³ / μL

Tableau26: Les paramètres biochimiques étudiés et leurs unités

Paramètres biochimiques	Unités
Glucose (GLU)	g/L
Cholestérol total (CT)	g/L
High-density lipoprotein (HDL)	g/L
Triglycérides (TG)	g/L
Protéines totales (PT)	g/L
Albumine (ALB)	g/L
Urée (URE)	g/L
Créatinine (CREA)	mg/L
Alanine aminotransférase (ALAT)	UI/L
Aspartate aminotransférase (ASAT),	UI/L
Fer (Fe)	mg/L
Calcium (Ca)	mg/L
Phosphore (P)	mg/L
Sodium (Na)	mmol/L
Potassium (K)	mmol/L

ANNEXE 2

ANNEXE2

Tableau 27: Réactifs utilisés pour le dosage du glucose à jeun

Code du réactif	Noms des composants	Concentration
R 1 Tampon	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
R2 Enzymes	Glucose oxidase (GOD)	15000 U/L
	4 –Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L
GLUCOSE CAL	Etalon primaire de détection du glucose	100 mg/dL
Réactif de travail (RT)	Dissoudre le contenu d'une capsule d'enzymes (R 2) dans un flacon de tampon (R 1)	

Tableau 28: Réactifs utilisés pour le dosage du cholestérol total.

Code du réactif	Composition	Concentration
R1 Tampon	PIPES pH 6,9	90 mmol/L
	Phénol	26 mmol/LP
R2 Enzymes	Cholestérol estérase(CHE)	300 UI
	Cholestérol oxydase(CHOD)	300 UI
	Peroxydase(POD)	1250 UI
	4 –Aminophénazone(4-AF)	0.4 mmol/L
Cholestérol CAL	Etalon primaire de détection du cholestérol	200 mg/dL
Réactif de travail (RT)	Dissoudre le contenu d'une capsule d'enzymes (R 2) dans un flacon de tampon (R 1)	

Tableau 29 : Réactifs utilisés pour le dosage du HDL

Code du réactif	Composition	Concentration
R Réactif précipitant	Acide de phosphotungstate	14 mmol/L
	Chlorure de magnésium	2 mmol/L
Optionnel	Cholestérol (réactifs du cholestérol)	
RT Réactif de travail	Tous les réactifs sont prêts à l'emploi	

Tableau 30 : Réactifs utilisés dans le dosage des triglycérides

	Composition	Concentration
R 1 Tampon	GOOD pH 7,5	50 mmol/L
	p-Chlorophénol	2 mmol/L
R 2 Enzymes	Lipoprotéine lipase (LPL)	150000UI
	Glycérol kinase (GK)	500UI
	Glycérol-3-oxydase (GPO)	2000UI
	Peroxydase(POD)	440UI
	4 –Aminophénazone (4-AF)	0,1mmol/L
	ATP	0,1mmol/L
Triglycérides CAL	Etalon primaire de détection de triglycérides	200 mg/dL.

RTRéactif de travail	Dissoudre le contenu d'une capsule d'enzymes (R 2) et un flacon de tampon (R 1)
-----------------------------	---

Tableau 31:Réactifs utilisés dans le dosage des protéines totales

	Composition	Concentration
R Biuret	Tartrate de potassium de sodium	15mmol/L
	Iodure de sodium	100mmol/L
	Iodure de potassium	5mmol/L
	Sulfate de cuivre(II)	5mmol/L
	Hydroxyde de sodium	1000mmol/L
T PROTEIN CAL	Patron primaire d'albumine bovine	7 g/dL
RTRéactif de travail	Tous les réactifs sont prêts à l'emploi	

Tableau 32 : Réactifs utilisés dans le dosage de l'albumine plasmatique

	Composition	Concentration
R	Vert de bromocrésol pH 4,20	12mmol/L
ALBUMINE CAL	Étalon primaire de détection de l'albumine	5 g/dL
RTRéactif de travail	Le réactif et l'étalon sont prêts à l'emploi	

Tableau 33 : Réactifs utilisés dans le dosage de l'urée plasmatique

	Composition	Concentration
R1 Tampon	Tomponphosphate Ph 6, 7	50mmol/L
	EDTA	2mmol/L
	Salicylate de sodium	400mmol/L
	Nitroprusiate de sodium	10mmol/L
R2	Hypochlorite de sodium (ClONa)	140mmol/L
	Hydroxyde de sodium	150mmol/L
R3	Uréase	30000UI
UREA CAL	Etalon primaire de détection d'urée	50 mg/Dl
RTRéactif de travail	Dissoudre une tablette de R3 dans le flacon de R1.	

Tableau 34 : Réactifs utilisés dans le dosage de la créatinine plasmatique

	Composition	Concentration
R1Réactif picrique	Acide picrique	17,5 mmol/L
R2Réactif alcalin	Hydroxyde de sodium (NaOH)	0,29 mol/L
CREATININE CAL	Etalon primaire de détection de créatinine	2mg/dL
RTRéactif de travail	Mélanger un volume de R1 avec un volume de R2	

Tableau 35 : Réactifs utilisés dans le dosage de l'ALAT

	Composition	Concentration
R1 Tampon	TRIS pH 7,8	100 mmol/L
	Lactate déshydrogénase (LDH)	1200 UI/L
	L-Alanine	500 mmol/L
R2Substrat	NADH	0,18 mmol/L
	α -Cétoglutarate	15 mmol/L
RTRéactif de travail	Mélanger, 1 volume de (R2) Substrats + 4 volume (R1) Tampon	

Tableau 36 : Réactifs utilisés dans le dosage de l'ASAT

	Composition	Concentration
R1 Tampon	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
	L Aspartate	500 mmol/L
R2 Substrats	NADH	0,18 mmol/L
	Lactate déshydrogénase	800 UI/L
	Malate déshydrogénase	600UI/L
	α -Cétoglutarate	12mmol/L
RTRéactif de travail	Dissoudre une tablette de substrats R2 dans 15 ml de R1	

Tableau 37 : Réactifs utilisés dans le dosage du fer plasmatique

	Composition	Concentration
R 1 : Tampon	Acétate pH 4,9	100 mmol/L
R 2 : Réducteur	Acide ascorbique	99,7%
R 3 : chromogène	FerroZine	40 mmol/L
IRON CAL	Etalon primaire de détection de fer	100 μ g/dL
RT : Réactif de travail	Dissoudre le contenu d'un tube de réducteur R 2 dans un flacon de tampon R 1	

Tableau 38: Réactifs utilisés dans le dosage du calcium plasmatique

	Composition	Concentration
R1 Tampon	Éthanolamine	500 mmol/L
	Chloroforme	15mmol/L
	Méthanol	5700 mmol/L
R2Chromogène	o-Crésolphtaléine	0,62 mmol/L
	8-Hydroxyquinoléine	69 mmol/L
Calcium CAL	Étalon primaire aqueux de Calcium	10 mg/Dl
RT	Tous les réactifs et l'étalon sont prêts à l'emploi	

Tableau 39 : Réactifs utilisés dans le dosage du phosphore plasmatique

	Composition	Concentration
R1 Molybdique	Molybdate-Borate	1,2 mmol/L
	Acidesulfurique (H2SO4)	100 mmol/L
R2 Catalyseur	1,2 Phénylènediamine	2,59 mmol/L
PHOSPHORUS CAL	Étalon primaire aqueux de Phosphore	5 mg/dL
RT Réactif de travail	Mélanger des volumes égaux de R 1 (Molybdique) et R 2 (Catalyseur)	

Tableau 40: Réactifs utilisés dans le dosage du sodium plasmatique

	Composition	Concentration
R1	Thioglycolate d'ammonium	550 mmol/L
	Ammoniac	550 mmol/L
R2 PREC	Acétate d'uranyle	19 mmol/L
	Acétate de magnésium	140mmol/L
Na-P CAL	Étalon primaire de sodium aqueux	150 mmol/L
RT Réactif de travail	Tous les réactifs sont prêts pour l'usage	

Tableau 41 : Réactifs utilisés dans le dosage du potassium plasmatique

	Composition	Concentration
R1 TPB-Na	Tétraphénylborate de sodium (TPB-Na)	0,2 mol/L
R2PREC	Hydroxyde de sodium	2,0 mol/L
R3 PREC	Acide trichloracétique (TCA)	0,3 mol/L
K-p CAL	Étalon primaire du potassium aqueux	5.0 mmol/L
RTRéactif de travail	Mélanger des volumes égaux de R1 TPB-Na et R2 NaOH (agiter avant utilisation). Ne pas utiliser avant 30 min	

ANNEXE 3

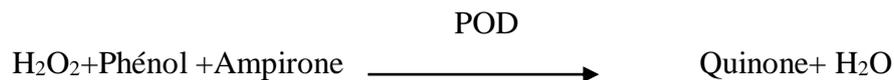
ANNEXE 3

Principes, méthodes et techniques de dosages biochimiques (EXP1)

❖ *Glucose à jeun*

▪ Principe

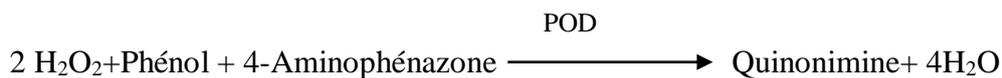
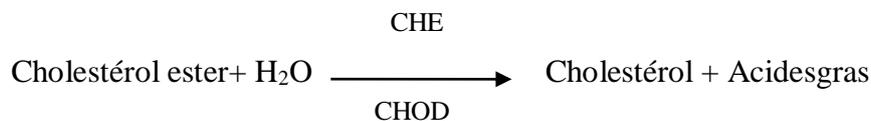
Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit, se détache au moyen d'un accepteur chromogénique d'oxygène, de phénol-ampirone en présence de peroxydase (POD):



❖ *Cholestérol total*

▪ Principe

Les techniques utilisées pour doser le cholestérol total sont enzymatiques et colorimétriques (méthode CHOD-POD). Le cholestérol présent dans le sérum à travers les chaînes de réactions indiquées forme un complexe coloré :



❖ *Lipoprotéines de haute densité (High density lipoprotein)*

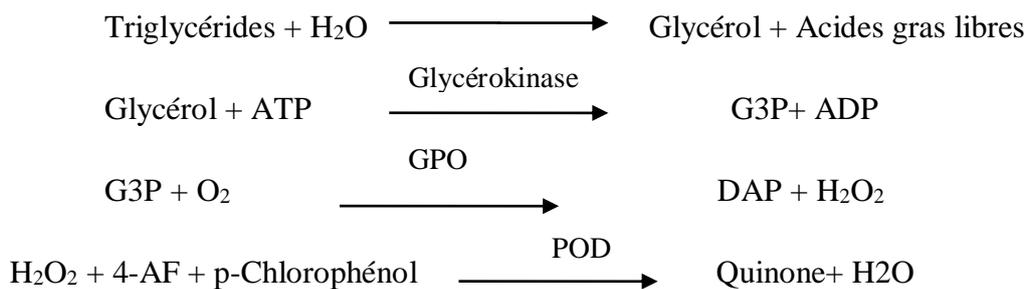
▪ Principe

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) du sérum ou du plasma, se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions de magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol HDL est déterminée en employant le réactif de l'enzyme du cholestérol total.

❖ *Triglycérides*

▪ **Principe**

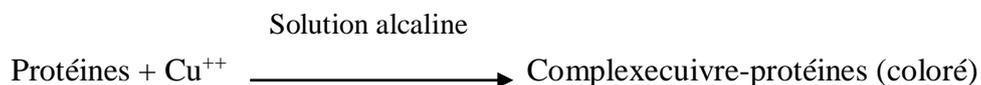
Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, une réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge.



❖ *Protéines totales*

▪ **Principe**

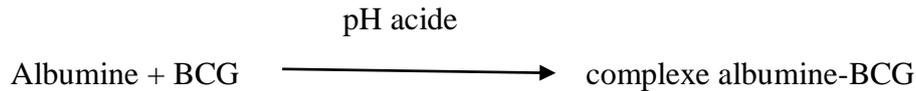
En milieu alcalin, les protéines donnent une couleur violette/bleue en présence de sels de cuivre, ces derniers contiennent de l'iodure qui agit comme un antioxydant.



❖ *Albumine*

▪ **Principe**

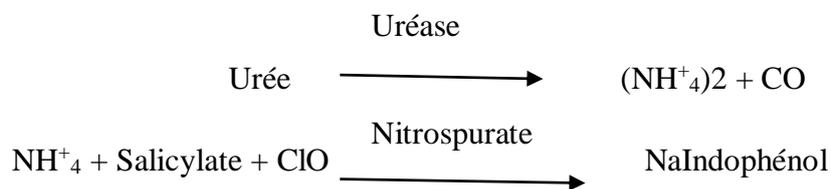
L'albumine se combine au vert de bromocrésol (BCG = bromocrésol green), à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleu et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé.



❖ *Urée*

▪ Principe

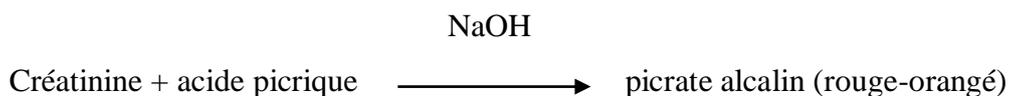
L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2). Les ions ammonie réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite (ClO^-) en présence du catalyseur nitroprussiate pour former un indophénol vert.



❖ *Créatinine*

▪ Principe

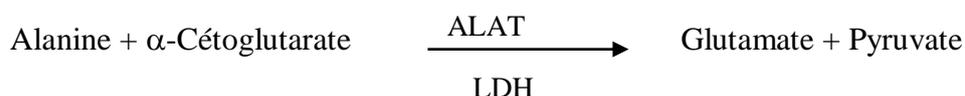
Le dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate de sodium telle que décrite par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences d'autres constituants du sérum.

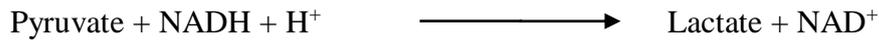


❖ *Alanine aminotransférase (ALAT)*

▪ Principe

L'alanine aminotransférase (ALAT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT), catalyse le transfert réversible d'un groupe amine d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à la formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH.



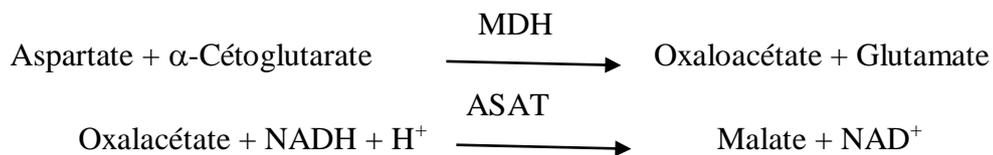


La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.

❖ *Aspartate aminotransférase (ASAT)*

▪ **Principe**

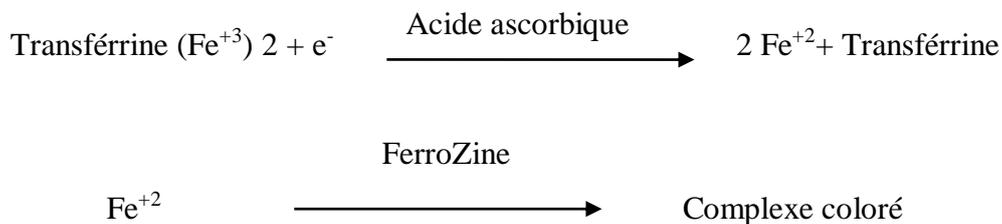
L'aspartate aminotransférase (ASAT), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT), catalyse le transfert réversible d'un groupe amine de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate à la formation de glutamate et d'oxalacétate. Ce dernier est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH:



❖ *Fer*

▪ **Principe**

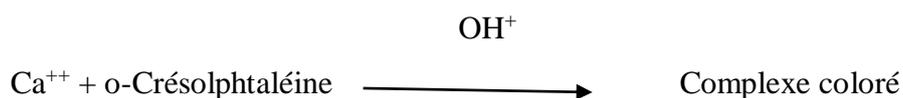
Le fer se dissocie du complexe sérique fer-transferrine en milieu acide faible. Le fer libre est réduit en un ion ferreux au contact de l'acide ascorbique. Les ions ferreux en présence de FerroZine forment un complexe coloré:



❖ *Calcium*

▪ **Principe**

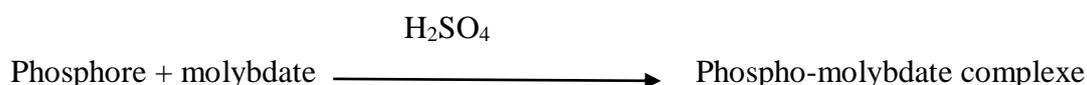
La mesure du calcium est fondée sur la formation d'un complexe coloré entre le calcium de l'échantillon et l'o-crésolphtaléine, en milieu alcalin :



❖ *Phosphore*

▪ **Principe**

Le phosphore inorganique réagit à l'acide molybdique en formant un complexe phosphomolybdique. La réduction consécutive du complexe en milieu alcalin provoque une coloration en bleu de molybdène



❖ *Sodium*

▪ **Principe**

Le sodium est précipité avec le Mg^{++} d'acétate d'uranyle, les ions d'uranyle en suspension forment un complexe brun jaune avec l'acide thioglycolique. La différence entre la solution de l'essai témoin avec le réactif (sans précipitation du sodium) et l'analyse est proportionnelle à la concentration du sodium.

❖ *Potassium*

▪ **Principe**

Les ions de potassium dans un milieu alcalin sans protéines réagissent avec le tétraphénylborate de sodium pour produire une suspension du tétraphénylborate de potassium turbide et dispersée en tranches fines. La turbidité produite est proportionnelle à la concentration du potassium et lue de manière photométrique.

Tableau 42: Technique de dosage du glucose à jeun

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Modèle (µL)	-	10	-
Echantillon (µL)	-	-	10
Préparation	Mélanger et incuber pendant exactement 5 minutes à 37°C ou 20 minutes à température ambiante (15-25°C).		
Lecture	Lire les absorbances à 500 nm (460 – 560 nm) contre le blanc		

Calculs	$(A)_{\text{Echantillon}} / (A)_{\text{Etalon}} = \text{mg/dl de glucose dans l'échantillon}$
----------------	---

Tableau 43 : Technique de dosage du cholestérol total

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Etalon(μL)	-	10	-
Echantillon (μL)	-	-	10
Préparation	Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37°C ou 10 min à température ambiante		
Lecture	Lire l'absorbance à 505 nm (500-550) contre le blanc		
Calculs	$\frac{(A)_{\text{Echantillon}} - (A)_{\text{Blanc}}}{(A)_{\text{Etalon}} - (A)_{\text{Blanc}}} \times 200[\text{Etalon}] = \text{mg/dl de CT dans l'échantillon}$		

Tableau44 : Technique de dosage de l'HDL plasmatiques

Réactif (R) (μL)	100
Plasma (mL)	1
Préparation	<ul style="list-style-type: none"> -Mélanger et laisser reposer pendant 10 minutes à une température ambiante. -Centrifuger 20 min à 4000r.p.m. ou 2 min à 12000 r.p.m -Recueillir le surnageant
Suivre les mêmes étapes du dosage du cholestérol total	

Tableau45 : Technique de dosage des triglycérides plasmatiques

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Etalon(μL)	-	10	-
Echantillon (μL)	-	-	10
Préparation	Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C ou 10 min à une température ambiante		
Lecture	Lire l'absorbance à 505 nm (490-550) contre le blanc		
Calculs	$(A)_{\text{Echantillon}} / (A)_{\text{Etalon}} \times 200 [\text{étalon}] = \text{mg/dl de triglycérides dans}$		

	l'échantillon
--	---------------

Tableau 46: Technique de dosage des protéines totales plasmatiques

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Etalon(μL)	-	25	-
Echantillon (μL)	-	-	25
Préparation	Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à une température ambiante		
Lecture	Lire l'absorbance à 540 nm (530-550) contre le blanc		
Calculs	$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Etalon} - (A) \text{ Blanc}} \times 7 [\text{Etalon}] = \text{g/dl de PT dans l'échantillon}$		

Tableau 47 : Technique de dosage de l'albumine plasmatique

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Etalon(μL)	-	5	-
Echantillon (μL)	-	-	5
Préparation	Mélanger et incuber pendant 5 min à 37°C ou 10 min à 15-25°C		
Lecture	Lire l'absorbance à 630 nm (600-650) contre le blanc		
Calculs	$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Etalon} - (A) \text{ Blanc}} \times 5 [\text{Etalon}] = \text{g/dl de ALB dans l'échantillon}$		

Tableau 48 : Technique de dosage de l'urée plasmatique

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Etalon(μL)	-	10	-
Echantillon (μL)	-	-	10
Préparation 1	Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à une température ambiante		
R2	1	1	1
Préparation 2	Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à une température ambiante		
Lecture	Lire l'absorbance à 580 nm du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif		
	$(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc} \times 50 [\text{Etalon}] = \text{mg/dl d'urée dans l'échantillon}$		

Calculs	(A) Etalon – (A) Blanc
----------------	------------------------

Tableau 49 :Technique de dosage de la créatinine plasmatique

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1	1	1
Etalon(μL)	-	100	-
Echantillon (μL)	-	-	100
Préparation	Mélanger puis mettre en marche le chronomètre		
Lecture	Lire l'absorbance (A1) après 30 secondes et après 90 secondes (A2) de l'ajout de l'échantillon		
Calculs	Calculer : $\Delta A = A2 - A1$		
	$\frac{\Delta A \text{ (échantillon)} - \Delta A \text{ (blanc)}}{\Delta A \text{ (étalon)} - \Delta A \text{ (blanc)}} \times 2[\text{étalon}] = \text{mg/dl de CREA dans l'échantillon}$		

Tableau 50:Technique de dosage de l'ALAT

RT (mL)	1
Echantillon (μL)	100
Préparation	Mélanger et incuber pendant 1 minute
Lecture	-Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, à une longueur d'onde 340 nm -Lire l'absorbance à chaque minute pendant 3 minutes.
Calculs	Calculer ($\Delta A/\text{min}$)
	$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{UI/l d'ALAT}$

Tableau 51:Technique de dosage de l'ASAT

RT (mL)	1
Echantillon (μL)	100
Préparation	Mélanger et incuber pendant 1 minute
Lecture	-Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, à une longueur d'onde 340 nm -Lire l'absorbance à chaque minute pendant 3 minutes.
Calculs	Calculer ($\Delta A/\text{min}$)
	$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{UI/l d'ASAT}$

Tableau 52 : Technique de dosage du fer plasmatique

	Blanc	Etalon	Blanc Echantillon	Echantillon
--	--------------	---------------	--------------------------	--------------------

RT (mL)	1	1	1	1
R3(Gouttes)	1	1	-	1
Eau distillée(μL)	200	-	-	-
Etalon(μL)	-	200	-	-
Echantillon(μL)	-	-	200	200
Préparation	Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à une température ambiante			
Lecture	Lire l'absorbance (A) à 562 nm (530-590) du patron et de l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif			
Calculs	$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc Echantillon}}{(A) \text{ Etalon}} \times 100 [\text{Etalon}] = \mu\text{g/dl de Fe dans l'échantillon}$			

Tableau 53 : Technique de dosage du calcium plasmatique

	Blanc	Etalon	Echantillon
R1 (mL)	1	1	1
R2 (mL)	1	1	1
Etalon (μL)	-	20	-
Echantillon(μL)	-	-	20
Préparation	Mélanger et incuber 5 min à 37°C ou 10 min à une température ambiante		
Lecture	Lire l'absorbance (A) à 570 nm (550-590) de l'étalon contre le blanc du réactif		
Calculs	$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Etalon} - (A) \text{ Blanc}} \times 10 [\text{Etalon}] = \text{mg/dl de calcium dans l'échantillon}$		

Tableau 54 : Technique de dosage du phosphore plasmatique

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (mL)	1,5	1,5	1,5
Etalon(μL)	-	50	-
Echantillon (μL)	-	-	50
Préparation	Mélanger et incuber 10 minutes à 37°C ou 30 min à une température ambiante (15-30°C)		
Lecture	Lire l'absorbance (A) à 710 nm (620 – 750) de l'étalon et de l'échantillon contre le blanc du réactif		
Calculs	$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Etalon} - (A) \text{ Blanc}} \times 5 [\text{Etalon}] = \text{mg/dl de phosphore dans l'échantillon}$		

Tableau 55 : Technique de préparation du surnageant

	Standard	Echantillon
Standard(μL)	20	-
Echantillon(μL)	-	20
Solution précipitante (mL)	1	1
Préparation	<ul style="list-style-type: none"> -Fermer les tubes. -Laisser reposer pendant 30 mn et centrifuger à une vitesse élevée pendant 5-10 mn. - Séparer le surnageant clair 	

Tableau 56 : Technique de dosage du sodium plasmatique

	Blanc	Standard	Echantillon
Solution précipitante. (µL)	20		
Surnageant(µL)	-	20	20
Réactif (mL)	1	1	1
Préparation	mélanger et incuber pendant 5-30 à la température ambiante.		
Lecture	Lire l'absorbance (A) à 410 nm (360-410), du blanc, standard et de l'échantillon		
Calculs	$\frac{(A) \text{ blanc} - (A) \text{ échantillon} \times 150 [\text{Standart}]}{(A) \text{ blanc} - (A) \text{ standard}} = \text{mmol/l de Na dans l'échantillon}$		

Tableau 57 : Technique de précipitation (dosage du potassium)

Plasma (µL)	50
R3-PREC (µL)	500
Préparation	-Mélanger soigneusement puis centrifuger à grande vitesse pendant 5-10 min, -Séparer le surnageant clair et pipeter sur une autre cuvette.

Tableau 58 : Technique de dosage du potassium plasmatique après précipitation

	Standard	Echantillon
Réactif de travail (mL)	1	1
Standard (µL)	100	-
Surnagent (µL)	-	100
Lecture	Lire l'absorbance (A) de l'étalon et des échantillons contre le réactif de travail à 578 nm	
Calculs	$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Standard} - (A) \text{ Blanc}} \times 5[\text{Standart}] = \text{mmol/l de K}$	

ANNEXE 4

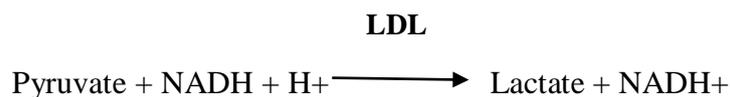
ANNEXE 4

Principes, méthodes et techniques de dosages biochimiques (EXP2)

❖ *La lipoprotéine de basse densité (LDL)*

▪ Principe

LDL hydrolyse le pyruvate en présence de la nicotinamide-adénine-dinucléotidephosphate réduit (NADH, H⁺), en lactate et en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). L'activité de la LDL est représentée par la variation de densité optique à 340 nm qui est proportionnelle à la quantité de NADH oxydé.



❖ *Phosphatase alcaline (PAL)*

▪ Principe

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1-propanol en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :

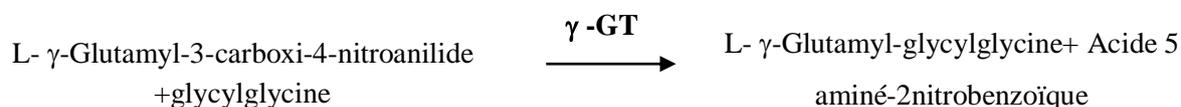


La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminée d'une manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

❖ *Gamma glutamyl transférase (γ -GT)*

▪ Principe

La γ -glutamyl transférase (γ -GT) catalyse le transfert d'un groupe γ -glutamyl de la γ -glutamyl-p-nitroanilide au dipeptide accepteur glycylglycine, d'après la réaction suivante :



Ainsi, la vitesse de formation de l'acide 5-aminé-2-nitrobenzoïque, déterminée de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de γ -glutamyl transférase dans l'échantillon testé.

❖ *Hémoglobine glyquée (HbA1c)*

▪ Principe

Cette méthode utilise l'interaction entre l'antigène et l'anticorps, afin de déterminer directement l'hémoglobine glyquée (HbA1c) totale dans le sang. En effet, l'hémoglobine totale et la HbA1c ont la même absorption non spécifique pour les particules de latex. En cas d'ajout de l'anticorps monoclonal anti-HbA1c (souris) (R2), un complexe latex - HbA1c - anticorps HbA1c de souris est formé. Une agglutination a lieu lorsque l'anticorps polyclonal IgG de chèvre anti-souris interagit avec l'anticorps monoclonal. La quantité d'agglutination est proportionnelle à la quantité d'HbA1c absorbée sur la surface des particules de latex.

De plus, la quantité d'agglutination est mesurée comme absorbance. La valeur de l'HbA1c est obtenue à partir de la courbe d'étalonnage.

Tableau 59 : Technique de dosage du PAL

RT (mL)	1
Echantillon (μL)	20
Préparation	Mélanger et incuber pendant 1 minute
Lecture	-Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, à une longueur d'onde 405 nm -Lire l'absorbance à chaque minute pendant 3 minutes.
Calculs	Calculer ($\Delta A/\text{min}$) $\Delta A/\text{min} \times 2764 = \text{UI/l du PAL}$

Tableau 60 : Technique de dosage de la γ -GT

RT (mL)	1
Echantillon (µL)	100
Préparation	Mélanger et incuber pendant 1 minute
Lecture	-Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, à une longueur d'onde 405 nm -Lire l'absorbance à chaque minute pendant 3 minutes.
Calculs	Calculer ($\Delta A/\text{min}$) $\Delta A/\text{min} \times 1190 = \text{U/l of } \gamma\text{-GT}$

Tableau 61:Préparation de l'hémolysât

	Calibrateur	Contrôle	Echantillon
Réactif hémolysant (ml)	1	1	1
Sang (µl)	20	20	20
Préparation	Laisser reposer pendant 5 minutes ou jusqu'à ce que la lyse complète soit évidente		

Tableau 62 : Technique de dosage del'HbA1c

Hémolysât (µl)	10
R1(µl)	360
	Mélanger et incuber pendant 5 minutes à température ambiante
R2 (µl)	120
Lecture	L'absorbance (A), 5 minutes après l'ajout du réactif R2
Calculs	La concentration de l'HbA1c (%) Représente l'absorbance (A) obtenue par rapport aux concentrations de l'HbA1c de chaque calibrateur (du 1 au 4). Le pourcentage de l'HbA1c dans l'échantillon est calculé par interpolation de son absorbance (A) dans la cuve d'étalonnage.

ARTICLE SCIENTIFIQUE

“Influence of three probiotics strains, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the biochemical and haematological profiles and body weight of healthy rabbits”

Publié dans la revue: BIOLOGY

Editeur: MDPI

Impact factor (2021) : 5,079

Article

Influence of Three Probiotics Strains, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the Biochemical and Haematological Profiles and Body Weight of Healthy Rabbits

Louiza Kadja ¹, Amira Leila Dib ¹, Nedjouda Lakhdera ¹, Assia Bouaziz ¹, Elena Espigares ² 
and Mohammed Gagaoua ^{3,*} 

- ¹ Gestion Santé et Productions Animales Research Laboratory, Institut des Sciences Vétérinaires El-Khroub, Université Frères Mentouri Constantine 1, Constantine 25000, Algeria; louiza20132014@gmail.com (L.K.); dib.amiraleila@umc.edu.dz (A.L.D.); lakhdera.nedjouda@umc.edu.dz (N.L.); bouaziz.assialp@gmail.com (A.B.)
- ² Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of pharmacy, University of Granada, 18071 Granada, Spain; elespi@ugr.es
- ³ Food Quality and Sensory Science Department, Teagasc Food Research Centre, Ashtown, D15 KN3K Dublin, Ireland
- * Correspondence: gmber2001@yahoo.fr or mohammed.gagaoua@teagasc.ie



Citation: Kadja, L.; Dib, A.L.; Lakhdera, N.; Bouaziz, A.; Espigares, E.; Gagaoua, M. Influence of Three Probiotics Strains, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the Biochemical and Haematological Profiles and Body Weight of Healthy Rabbits. *Biology* **2021**, *10*, 1194. <https://doi.org/10.3390/biology10111194>

Academic Editor: Ger Rijkers

Received: 6 October 2021

Accepted: 15 November 2021

Published: 17 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Currently, probiotics are used as growth promoters on a large scale to improve the productivity of several animals' species within the aim of reducing the presence of antibiotic residues in animal products consumed by humans. Several reports evidenced the positive effect of probiotic supplementation on the growth performances and health of rabbits, mainly through the balance of the intestinal microbiota of the host animal. Therefore, certain probiotics, including *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Saccharomyces*, can improve the biochemical and haematological profiles, especially in production animals. In this context, this study was performed on rabbits for the economic importance they play as a source of meat proteins in developing countries and their use as experimental models in research and biomedicine. This study then aimed to evaluate the effect of three strains of probiotics: *Lactobacillus rhamnosus* GG *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, on the biochemical and haematological parameters and their influence on the rabbit's weight of the ITELV2006 strain. The findings evidenced that the probiotic strain affected the biochemical and haematological parameters. Further, the strains showed a positive effect on the weight gain of the rabbits.

Abstract: This study aimed to investigate the effects of three strains of probiotics, these being *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, on the body weight, animal performances and blood parameters of rabbits (male and female) of the ITELV2006 strain. The supplementation of the feed of the rabbits with the three probiotic strains allowed observing positive effects on most of the biochemical and haematological parameters investigated during a period of 60 days (30 days of supplementation and 30 days without treatment). Further, there was a significant improvement in the body weight of the rabbits at the end of the experiment. The effect of the three probiotics investigated in this trial was found to be related to the sex of the rabbits and to the intake period (duration). Ultimately, these findings raise the possibility of using probiotics to investigate in an in-depth and specific manner based on fixed factors such as the strain, the gender and age of the animals, the main underlying mechanisms and effects, which would allow achieving optimal and adapted health benefits and sustainable production. In the context of animal production, it is worth investigating in a targeted study the effect of the three strains on muscle growth and development and finding evidence of the possible consequences on meat quality traits of the rabbits supplemented with probiotics.

Keywords: rabbits; diet; probiotics; immunity; health; microbiota; body weight

1. Introduction

The growth of the world population is related to an increased demand for food of plant and animal origins. Thus, it is estimated that by 2050, the world population will reach around 9 billion, where the majority of this augmentation will take place in developing countries [1]. Therefore, the food security concern will become alarming. Further, developing countries are often characterised by a deficiency in animal proteins. Subsequently, to reduce the deficiency in animal protein supply to populations, it is a prerequisite to encourage the breeding of animals with a short life cycle such as rabbits [2]. Indeed, rabbit meat is characterised by its high nutritional and dietary qualities and had one of the highest percentages in protein content [3], low fat [4] and a lower caloric value (160 Kcal/100 g of meat); therefore, it can be consumed by heart patients and children. Furthermore, rabbit is a herbivore capable of making good use of several plant sources and by-products of the agri-food industries without any competition to those of humans [5].

However, the efficiency and economy of rabbit production are largely threatened by the appearance of digestive diseases mainly after weaning [6]. In fact, the intestinal microbiota seems to have a major importance in maintaining digestive health [7]. Several studies highlighted the interactions between the host and the gut microbiota and proved its vital role [8]. Actually, it is well-known that the microbiota is involved in metabolic, trophic and protective functions and can convert a wide variety of substrates (carbohydrates, proteins and lipids), hence generating plenty of metabolites with beneficial effects [9]. Furthermore, the microbiota has a role in regulating the renewal of cells in the intestinal wall and provides protective functions by limiting the implantation of pathogenic bacteria through the mechanisms of resistance to colonisation and by stimulating the immune system [10]. Thus, due to its numerous essential physiological functions, the idea of positively modulating the microbiota to meet the production objectives is explored by the administration of living microorganisms known as probiotics [11]. According to experts from the Food and Agriculture Organisation (FAO) and World Health Organisation (WHO) working groups, probiotics are defined as live strains of strictly selected microorganisms that confer a health benefit on the host when administered in sufficient quantities [12]. Nowadays, they are the subject of numerous studies regarding their effectiveness in improving the zootechnical characteristics of livestock (feed conversion rate and daily weight gain) [13], or for the prevention of various pathologies [14].

The objective of this work is to study the effect of three different probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) during and after their administration (30 days of supplementation and 30 days without treatment), on weight, biochemical and haematological parameters of rabbits of the ITELV2006 strain. To the best of the authors' knowledge, this study is among the first attempts to investigate the influence of these three probiotic strains on the metabolism of rabbits and ITELV2006 strain.

2. Materials and Methods

2.1. Animals, Breeding Conditions and Experimental Design

Forty rabbits of the ITELV2006 strain of both sexes (ratio 50:50, females and males), weaned and aged 5 weeks (599.16 ± 27.01 g) were used in this trial. The strain is a genotype obtained by crossing between males of selected paternal strain, INRA2666 (France) and local white female populations [15,16]. All the animals were subjected to the same breeding conditions and were housed in individual cages ($0.6 \times 0.5 \times 0.25$ m³) mounted in a battery. A cycle of 16 h light/8 h dark was maintained throughout the experiment. The temperature and humidity were recorded continuously and are in the range of 20 ± 1.5 °C and $60 \pm 5\%$, respectively. All the rabbits were fed ad libitum with commercial pellets (staple feed) and had free access to water.

For the experiment, the rabbits were randomly divided into four groups of 10 animals; each group consisted of 5 males and 5 females. The experiment was undertaken over 60 days (30 days of supplementation and 30 days without treatment). Briefly, the animals

received the probiotics diluted in 1 mL of sterile water by means of oral gavage daily during a period of one month following an earlier procedure [17]. The three probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 were purchased from Chr. Hansen Holding A/S (Horsholm, Denmark). Biocodex (France) supplied *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. A control test was used to confirm the viable number of probiotic strains. For the first two probiotics: *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, water samples were controlled by inoculation on Man, Rogosa and Sharpe agar medium in anaerobic conditions. They were found to contain a final dose of 1×10^{10} and 1×10^9 cfu/mL, respectively. Those of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 were counted on Rose Bengal Chloramphenicol agar, and the final dose was 3×10^9 cfu/mL.

The animal groups of this trial were organised as follows:

- (i) Group 1: (C) ($n = 10$): control group, rabbits with none of the probiotics.
- (ii) Group 2: (BA) ($n = 10$); rabbits given 1×10^9 cfu/mL of *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 throughout the experiment following a previous protocol [18].
- (iii) Group 3: (LR) ($n = 10$); rabbits given 1×10^{10} cfu/mL *Lactobacillus rhamnosus* GG throughout the experiment following a previous protocol [19].
- (iv) Group 4: (SB) ($n = 10$); rabbits given 3×10^9 cfu/mL of the yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 throughout the experiment following a previous protocol [20].

From day 31, the probiotic intake was stopped and all the rabbits were fed until day 60 with only the basic feed [19]. The purpose of this interruption on day 30 is to test the persistence of the influence of these probiotics on the same parameters after the suspension of the supplementation.

2.2. Evaluation of the Blood Parameters

The blood samples were drawn from all the rabbits by puncture of the auricular vein following previous protocols [21] after 12 h of fasting [22] on day 0, day 15, day 30, day 45 and day 60. The blood, carefully sampled, was distributed into two different types of tubes that contain anticoagulants (EDTA, heparin).

2.2.1. Haematological Parameters

For the determination of certain haematological parameters such as red blood cells (RBC), haemoglobin (HGB), hematocrit (Ht), white blood cells (WBC), lymphocytes (LYMPHO \neq); monocytes (MONO \neq), neutrophils (NEUT \neq), eosinophils (EO \neq) and basophils (BASO \neq), EDTA (EthylDiamineTetrAcetate) tubes were used. After sampling, the tubes were placed in a cooling box that contains wet ice and subsequently transported to the laboratory for further analyses. The values of the various haematological parameters were estimated by an automatic analyser (Shenzhen Mindray BC3000 plus, China) following previous protocols [23].

2.2.2. Biochemical Parameters

The biochemical assays were performed using Heparin tubes for the measurement of the biochemical and ionic parameters. These included glucose (GLU), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG), total proteins (TP), albumin (ALB), urea, creatinine (CREA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), iron (Fe), calcium (Ca), phosphorus (P), sodium (Na) and potassium (K).

The collected blood samples were stored first in a cooler box, then centrifuged (1500 rpm/15 min) to collect the plasma. Subsequently, the plasma was extracted and stored at -20 °C until analysis. The assays were performed using an automatic analyser AUTO-LAB AMS (Analyser Medical System; Paris, France) as recently described [16]. Sodium and potassium were determined using a semi-automatic spectrophotometer: WP21B (Genius, Shenzhen Genius Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) as previously described [24].

2.3. Weight Measurement over Time and Growth Performance Parameters

The live body weight of the rabbits was determined by measuring their weight weekly in the morning at the same time by means of a digital scale until the end of the trial as described in earlier studies [16,25]. The feed intake of each group of rabbits per day was determined following previous protocols [26]. Then, the Feed Conversion Ratio (FCR) was calculated according to the following formula: $FCR = \text{daily feed intake (g)} / \text{daily weight gain (g)}$.

2.4. Statistical Analyses

The data were analysed by means of XLSTAT 2018.1.1 (AddinSoft, Paris, France) using a general linear model that considered the main effects of this study (group, sex, time and their interactions). This model tested the fixed effects of the group (C (control), BA (rabbits with the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12), LR (rabbits with the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG) and SB (rabbits with the probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745)), sex (female and male) and time (0, 15, 30, 45 and 60 days) following an ANOVA with repeated measures.

All the interactions were considered for the biochemical, haematological parameters and the body weight gain after the probiotic supplementation. Least squares means (LSmeans) were generated for all the interactions and factors considered in this trial. The results after post hoc Turkey test comparisons, further confirmed with the Bonferroni test, were considered significant at the level of 5% ($p < 0.05$). The blood parameter values and weight were presented as Least squares means \pm standard error of the means (sem).

3. Results and Discussion

The results of this trial showed an improvement in the biochemical and haematological parameters as well as in the weight of the rabbits from the 15th day after the administration of the three investigated probiotics with higher effect on the 30th day (Tables 1–3 and Figure 1). More specifically, a significant decrease was observed in the level of fasting glucose ($p < 0.001$), total cholesterol ($p < 0.01$), triglycerides ($p < 0.05$), sodium content ($p < 0.01$) and a significant increase in plasma levels for the total proteins ($p < 0.001$), albumin ($p < 0.001$), urea ($p < 0.05$), iron ($p < 0.001$), calcium ($p < 0.001$) and potassium ($p < 0.05$). In addition, a significant increase ($p < 0.001$) in the number of red blood cells, haemoglobin level, total number of white blood cells and the absolute number of neutrophils was observed for the group of animals treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG (LR), mainly at the 60th day (cessation of the treatment), which corresponds to the last day of the trial. Likewise, body weight increased significantly regardless of the used probiotic strain to supplement the diet. However, it seemed that the group treated with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SB) had the highest values (2616.5 vs. 2122.2 g) and the lowest value of FCR compared to the controls (C) (2,36 vs 3,77). Regarding the group supplemented with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, despite the improvement generated by this strain, the highest values were observed for the potassium level compared to the other groups. Interestingly, no significant difference was observed among the three probiotic strains. On the other hand, significant differences between males and females and among the different sampling times (day 0, 15, 30, 45 and 60) were detected for some parameters. The detailed results of the blood parameters and body weight among the four groups of rabbits during the 60 days of the experiment are reported in Tables 1–3 and Figure 1.

Table 1. Effects of dietary supplementation with probiotics on biochemical parameters of healthy rabbits ¹.

Groups ³	Parameters ²		GLU (g/L)		TC (g/L)		HDL (g/L)		TG (g/L)		TP (g/L)		ALB (g/L)		UREA (g/L)		CREA (mg/L)		ALT (UI/L)		AST (UI/L)	
	Days	Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
			Data rows for Groups C, BA, LR, SB																			
C	0		0.96	1.01	0.39	0.59	0.09	0.18	0.25	0.33	61.21 ^{bc}	48.60 ^d	34.06 ^b	29.31 ^{bc}	1.99 ^c	2.27 ^b	11.91	11.17	45.76	47.85	43.43	33.55
	15		1.10	1.10	0.47	0.60	0.01	0.16	0.31	0.29	62.15 ^{bc}	47.74 ^d	34.48 ^b	27.04 ^{bc}	2.31 ^b	2.05 ^b	12.52	11.59	42.52	48.55	46.98	31.54
	30		1.04	1.09	0.55	0.64	0.11	0.15	0.33	0.31	64.22 ^{bc}	43.68 ^d	34.40 ^b	24.50 ^c	2.34 ^b	1.98 ^c	12.57	11.36	44.52	48.95	46.47	30.97
	45		1.07	1.19	0.57	0.56	0.14	0.12	0.34	0.32	64.99 ^{bc}	53.65 ^c	33.64 ^{bc}	28.00 ^{bc}	2.31 ^b	2.08 ^b	13.02	11.62	45.00	46.63	46.06	30.07
	60		1.13	1.08	0.56	0.58	0.12	0.12	0.33	0.32	64.57 ^{bc}	54.65 ^c	34.33 ^b	27.77 ^{bc}	2.22 ^b	2.11 ^b	13.26	11.88	44.52	47.96	45.40	31.31
BA	0		0.99	1.04	0.52	0.47	0.14	0.12	0.35	0.24	63.22 ^{bc}	46.74 ^d	35.44 ^b	26.38 ^c	2.02 ^b	1.91 ^c	12.03	10.91	46.59	42.06	38.93	36.24
	15		0.95	1.03	0.56	0.44	0.14	0.10	0.35	0.26	67.40 ^b	49.38 ^d	36.75 ^b	32.02 ^{bc}	2.17 ^b	1.98 ^c	12.05	10.98	47.30	48.21	40.90	34.93
	30		0.96	0.98	0.56	0.46	0.20	0.18	0.35	0.26	90.01 ^a	58.68 ^c	48.82 ^a	31.31 ^{bc}	2.70 ^a	2.36 ^b	12.75	10.89	49.00	46.90	40.34	38.44
	45		0.98	0.96	0.56	0.49	0.18	0.17	0.35	0.24	88.31 ^a	57.57 ^c	49.99 ^a	29.46 ^{bc}	2.60 ^{ab}	2.41 ^{ab}	13.05	11.33	49.00	46.90	39.96	38.31
	60		0.99	0.96	0.59	0.52	0.16	0.15	0.36	0.25	88.51 ^a	55.97 ^c	48.16 ^a	28.81 ^{bc}	2.40 ^{ab}	2.31 ^b	13.39	11.75	49.34	46.18	40.80	38.36
LR	0		0.94	0.95	0.41	0.62	0.15	0.13	0.28	0.29	56.74 ^c	54.07 ^c	34.99 ^b	29.91 ^{bc}	2.43 ^{ab}	1.85 ^c	12.33	11.80	39.36	50.51	34.51	39.08
	15		0.96	1.07	0.51	0.49	0.16	0.17	0.29	0.31	66.47 ^b	46.20 ^d	35.85 ^b	28.91 ^{bc}	2.41 ^{ab}	2.03 ^b	12.32	11.77	42.57	48.70	36.33	39.75
	30		1.05	0.86	0.45	0.45	0.17	0.14	0.30	0.31	66.01 ^b	50.42 ^c	36.06 ^b	27.59 ^{bc}	2.25 ^b	2.11 ^b	12.36	11.66	43.93	48.45	35.96	39.68
	45		0.93	0.94	0.45	0.43	0.16	0.14	0.30	0.30	65.77 ^b	51.24 ^c	35.79 ^b	29.16 ^{bc}	2.25 ^b	2.14 ^b	12.44	12.37	43.93	48.45	36.40	40.96
	60		0.94	1.00	0.48	0.42	0.14	0.13	0.30	0.31	68.41 ^b	51.19 ^c	34.81 ^b	27.90 ^{bc}	2.21 ^b	2.12 ^b	12.89	12.48	44.71	47.32	35.73	44.03
SB	0		1.05	0.95	0.37	0.57	0.15	0.13	0.30	0.27	53.40 ^c	56.84 ^c	31.70 ^{bc}	29.11 ^{bc}	2.13 ^b	2.40 ^{ab}	12.11	12.99	45.92	47.15	31.38	46.11
	15		0.95	1.00	0.37	0.50	0.13	0.17	0.26	0.26	55.42 ^c	59.36 ^c	33.80 ^{bc}	33.10 ^{bc}	2.29 ^b	1.91 ^c	12.30	12.16	43.73	47.70	35.85	44.94
	30		0.92	0.97	0.36	0.45	0.12	0.15	0.28	0.25	94.59 ^a	68.47 ^b	49.14 ^a	37.95 ^b	2.90 ^a	2.32 ^b	12.35	12.31	44.34	43.36	36.58	44.78
	45		0.91	0.95	0.38	0.44	0.13	0.14	0.27	0.25	92.88 ^a	65.77 ^b	48.41 ^a	45.80 ^a	2.83 ^a	2.29 ^b	12.77	12.27	44.34	43.35	37.54	45.74
	60		1.01	0.94	0.37	0.50	0.13	0.15	0.27	0.32	89.50 ^a	67.21 ^b	46.18 ^a	35.46 ^b	2.61 ^{ab}	2.35 ^b	13.57	12.89	44.84	42.67	38.01	45.82
Effects ^{4,5}	Group (G)		***		**		ns		*		***		***		*		Ns		ns		Ns	
	Sex (S)		ns		ns		ns		**		***		***		***		**		ns		Ns	
	Day (D)		ns		ns		ns		ns		***		ns		**		Ns		ns		Ns	
	G × S		ns		**		ns		***		ns		ns		ns		Ns		ns		***	
	G × D		ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns		Ns		ns		Ns	
	S × D		ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns		Ns		ns		Ns	
G × S × D		ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns		Ns		ns		Ns		

¹ The details of the statistical analyses in terms of the group, sex and day effects on each parameter are given in the Supplementary Table S1. ² (GLU): glucose, (TC): total cholesterol, (HDL): high-density lipoprotein, (TP): total protein, (ALB): albumin, (CREA): creatinine, (ALT): alanine aminotransferase, (AST): aspartate aminotransferase. ³ (C): control group, (BA): *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 group, (LR): *Lactobacillus rhamnosus* GG group, (SB): *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 group. ⁴ Significance: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns: not significant. ⁵ The variables in each column not followed with the same letter are different ($p < 0.05$).

Table 2. Effects of dietary supplementation with probiotics on ionic parameters of healthy rabbits ¹.

Groups ³	Parameters ²		Fe (mg/L)		Ca (mg/L)		P (mg/L)		Na (mmol/L)		K (mmol/L)	
	Day	Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
			0		1.40 ^{bc}	1.35 ^c	60.50 ^c	72.43 ^{bc}	43.20	44.32	142.90	135.22
C	15		1.48 ^{abc}	1.36 ^c	65.77 ^{bc}	76.68 ^{bc}	44.61	45.20	142.39	142.66	3.86 ^{ab}	3.85
	30		1.48 ^{abc}	1.48 ^{abc}	66.07 ^{bc}	79.46 ^{bc}	45.67	48.50	144.78	140.71	3.93 ^b	3.46 ^{ab}
	45		1.51 ^{abc}	1.71 ^{abc}	68.54 ^{bc}	80.42 ^{bc}	48.52	44.99	144.62	140.48	3.87 ^{ab}	3.91 ^{ab}
	60		1.45 ^{abc}	1.67 ^{abc}	69.47 ^{bc}	81.06 ^{bc}	49.20	45.93	144.36	141.35	3.88 ^{ab}	3.80 ^{ab}
	0		1.61 ^{abc}	1.20 ^c	73.36 ^{bc}	56.80 ^c	43.54	43.81	144.19	137.09	3.81 ^{ab}	3.69 ^{ab}
BA	15		1.60 ^{abc}	1.45 ^c	83.51 ^b	59.09 ^c	47.12	45.72	142.21	140.79	4.03 ^a	3.94 ^{ab}
	30		1.76 ^{abc}	1.59 ^{abc}	91.22 ^a	66.01 ^{bc}	48.14	49.65	144.30	141.97	4.11 ^a	3.99 ^{ab}
	45		1.81 ^{abc}	1.56 ^{abc}	90.93 ^a	67.88 ^{bc}	48.30	51.31	144.05	141.31	4.04 ^a	3.89 ^{ab}
	60		1.79 ^{abc}	1.56 ^{abc}	91.88 ^a	70.22 ^{bc}	48.04	59.94	145.23	140.53	4.09 ^a	3.92 ^{ab}
	0		1.58 ^{abc}	1.22 ^c	70.36 ^{bc}	63.05 ^c	43.00	44.22	144.58	135.86	3.77 ^{ab}	3.73 ^{ab}
LR	15		1.92 ^{abc}	1.48 ^{abc}	78.88 ^{bc}	71.53 ^{bc}	42.98	47.50	143.77	133.27	3.89 ^{ab}	3.91 ^{ab}
	30		2.17 ^a	1.62 ^{abc}	93.70 ^a	83.02 ^b	45.18	47.38	141.84	135.62	4.10 ^a	3.79 ^{ab}
	45		2.18 ^a	1.77 ^{abc}	96.88 ^a	88.00 ^b	45.36	48.56	140.44	137.56	4.07 ^a	3.82 ^{ab}
	60		2.13 ^a	1.75 ^{abc}	96.52 ^a	91.85 ^a	45.66	48.96	138.49	139.78	4.04 ^a	3.81 ^{ab}
	0		1.31 ^c	1.44 ^c	66.52 ^{bc}	66.74 ^{bc}	43.00	45.22	140.48	138.46	3.82 ^{ab}	3.72 ^{ab}
SB	15		1.46 ^{abc}	1.58	72.50 ^{bc}	72.30 ^{bc}	46.06	44.74	135.69	134.61	3.87 ^{ab}	3.92 ^{ab}
	30		1.73 ^{abc}	1.75 ^{abc}	81.60 ^{bc}	84.83 ^b	45.16	44.88	136.85	134.82	3.87 ^{ab}	3.96 ^{ab}
	45		1.75 ^{abc}	1.74 ^{abc}	82.45 ^{bc}	86.36 ^b	46.06	47.50	137.14	133.71	3.92 ^{ab}	3.88 ^{ab}
	60		1.71 ^{abc}	1.80 ^{abc}	82.22 ^{bc}	87.34 ^b	45.30	47.62	138.87	135.90	3.81 ^{ab}	3.84 ^{ab}
	Effects ^{4,5}	Group (G)		***		***		ns		**		*
Sex(S)			**		Ns		ns		**		**	
Day (D)			***		***		ns		ns		**	
G × S			***		***		ns		ns		ns	
G × D			Ns		Ns		ns		ns		ns	
S × D			Ns		Ns		ns		ns		ns	
G × S × D			Ns		Ns		ns		ns		ns	

¹ The details of the statistical analyses in terms of the group, sex and day effects on each parameter are given in the Supplementary Table S2. ² Abbreviations: (Fe): iron, (Ca): calcium, (P): phosphorus, (Na): sodium, (K): potassium. ³ (C): control group, (BA): *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12group, (LR): *Lactobacillus rhamnosus* GG group, (SB): *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 group. ⁴ Significance: * $p < 0.05$; **; $p < 0.01$; ***; $p < 0.001$; ns: not significant. ⁵ The variables in each column not followed with the same letter are different ($p < 0.05$).

Table 3. Effects of dietary supplementation with probiotics on haematological parameters of healthy rabbits ¹.

Groups ³	Parameters ²		RBC (10 ⁶ /μL)		HGB (g/dL)		HCT (%)		WBC (10 ³ /μL)		LYMPHO# (10 ³ /μL)		MONO# (10 ³ /μL)		NEUT# (10 ³ /μL)		EO# (10 ³ /μL)		BASO# (10 ³ /μL) ⁶	
	Days	Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C	0		4.51 ^c	4.91 ^{bc}	10.56 ^{bc}	10.67 ^{bc}	33.06	31.94	6.12 ^d	7.10 ^{bc}	5.16	4.98	0.30	0.27	1.43 ^{bc}	1.31 ^c	0.09	0.08	0.01	0.00
	15		4.88 ^{bc}	4.61 ^{bc}	10.59 ^{bc}	10.64 ^{bc}	32.98	32.62	5.90 ^d	7.79 ^{ab}	5.05	5.03	0.37	0.35	1.50 ^{bc}	1.26 ^c	0.04	0.06	0.00	0.00
	30		4.79 ^{bc}	4.47 ^c	10.57 ^{bc}	10.62 ^{bc}	33.16	32.02	6.07 ^d	7.26 ^b	5.06	4.80	0.43	0.29	1.54 ^{bc}	1.39 ^c	0.04	0.05	0.00	0.00
	45		4.75 ^{bc}	4.88 ^{bc}	10.55 ^{bc}	10.85 ^{bc}	33.10	32.16	6.11 ^d	7.47 ^{ab}	4.84	4.63	0.32	0.35	1.52 ^{bc}	1.91 ^{bc}	0.05	0.05	0.00	0.00
	60		4.59 ^{bc}	4.86 ^{bc}	10.67 ^{bc}	10.84 ^{bc}	33.42	32.06	6.07 ^d	7.41 ^{ab}	4.73	4.77	0.44	0.34	1.64 ^{bc}	1.91 ^{bc}	0.02	0.04	0.00	0.00
BA	0		4.26 ^c	5.11 ^b	10.69 ^{bc}	10.53 ^{bc}	33.68	31.26	6.27 ^d	7.27 ^b	5.24	4.77	0.28	0.24	1.39 ^c	1.35 ^c	0.04	0.12	0.00	0.01
	15		4.66 ^{bc}	4.51 ^c	10.80 ^{bc}	10.50 ^c	34.04	31.40	6.50 ^d	7.65 ^{ab}	5.49	4.62	0.32	0.47	1.58 ^{bc}	1.52 ^{bc}	0.01	0.10	0.00	0.00
	30		4.87 ^{bc}	4.69 ^{bc}	11.05 ^{ab}	10.54 ^{bc}	34.44	32.28	7.31 ^b	7.39 ^{bc}	5.02	4.78	0.39	0.40	2.94 ^b	1.91 ^{bc}	0.01	0.08	0.00	0.00
	45		4.85 ^{bc}	5.37 ^{bc}	10.72 ^{bc}	10.90 ^{ab}	34.64	32.18	7.25 ^b	7.23 ^b	5.05	4.78	0.43	0.39	2.26 ^b	1.91 ^{bc}	0.01	0.06	0.00	0.00
	60		4.85 ^{bc}	5.37 ^{bc}	10.93 ^{ab}	11.06 ^{ab}	34.66	32.22	6.90 ^c	7.38 ^{ab}	5.65	3.84	0.38	0.39	2.33 ^b	1.81 ^{bc}	0.01	0.06	0.00	0.00
LR	0		5.04 ^{bc}	4.41 ^c	10.12 ^c	10.92 ^{bc}	32.72	32.18	7.07 ^{bc}	7.47 ^{ab}	4.28	5.88	0.29	0.28	1.57 ^{bc}	1.32 ^c	0.06	0.11	0.00	0.00
	15		4.36 ^c	4.96 ^{bc}	10.14 ^c	10.93 ^{ab}	32.76	32.80	7.90 ^{ab}	8.17 ^{ab}	5.05	6.69	0.43	0.47	1.95 ^{bc}	1.43 ^{bc}	0.03	0.03	0.00	0.00
	30		4.73 ^{bc}	6.54 ^a	11.95 ^a	11.96 ^a	33.58	33.32	8.42 ^{ab}	10.07 ^a	6.04	6.07	0.50	0.46	3.22 ^a	2.54 ^b	0.03	0.3	0.00	0.00
	45		6.01 ^b	6.35 ^b	12.12 ^a	12.29 ^a	34.02	34.10	8.63 ^{ab}	9.73 ^a	5.46	5.76	0.45	0.87	3.48 ^a	3.14 ^a	0.00	0.02	0.00	0.00
	60		7.01 ^a	7.00 ^a	12.16 ^a	12.24 ^a	34.54	34.42	8.61 ^{ab}	10.22 ^a	5.07	5.83	0.42	0.40	3.38 ^a	3.41 ^a	0.01	0.02	0.00	0.00
SB	0		4.71 ^{bc}	4.71 ^{bc}	10.97 ^{ab}	10.63 ^{bc}	32.96	32.58	4.49 ^d	7.09 ^{bc}	5.02	4.97	0.29	0.25	1.37 ^c	1.33 ^c	0.09	0.09	0.00	0.00
	15		4.85 ^{bc}	4.76 ^{bc}	10.90 ^{ab}	10.76 ^{bc}	33.70	32.72	6.51 ^d	7.38 ^{ab}	4.28	6.03	0.30	0.38	1.56 ^{bc}	1.39 ^c	0.03	0.03	0.00	0.00
	30		5.02 ^b	5.22 ^b	10.95 ^{ab}	10.91 ^{ab}	34.54	32.94	7.53 ^{ab}	8.13 ^{ab}	4.64	6.21	0.38	0.38	2.01 ^b	2.08 ^b	0.03	0.02	0.00	0.00
	45		4.47 ^c	5.62 ^b	11.87 ^a	11.22 ^{ab}	33.58	33.58	7.62 ^{ab}	8.10 ^{ab}	4.62	6.13	0.38	0.36	2.13 ^b	2.61 ^b	0.02	0.03	0.00	0.00
	60		5.47 ^b	5.46 ^b	11.83 ^a	11.47 ^{ab}	34.36	33.82	7.36 ^{ab}	7.88 ^{ab}	4.42	6.34	0.36	0.36	2.01 ^b	2.14 ^b	0.03	0.03	0.00	0.00
Effects ^{4,5}	Group (G)		***		***		ns		***		Ns		ns		***		ns		ns	
	Sex(S)		*		Ns		**		***		Ns		ns		**		ns		ns	
	Day (D)		***		**		ns		***		Ns		ns		***		**		ns	
	G × S		ns		**		ns		ns		**		ns		**		ns		ns	
	G × D		**		***		ns		*		Ns		ns		***		ns		ns	
	S × D		ns		Ns		ns		ns		Ns		ns		ns		ns		ns	
G × S × D		**		Ns		ns		ns		Ns		ns		ns		ns		ns		

¹ The details of the statistical analyses in terms of the group, sex and day effects on each parameter are given in the Supplementary Table S3. ² Abbreviations: (RBC): number of red blood cells, (WBC): number of white blood cells, (HGB): haemoglobin, (HCT): haematocrit. (NEUT#): number of neutrophils, (LYMPH#): number of lymphocytes, (MONO#): number of monocytes, (EO#): number of eosinophils, (BASO#): number of basophils. ³ (C): control group, (BA): *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12group, (LR): *Lactobacillus rhamnosus* GG group, (SB): *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 group. ⁴ Significance: * $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; ns: not significant. ⁵ The variables in each column not followed with the same letter are different ($p < 0.05$). ⁶ The values of BASO# (number of basophils) were below 1.4×10^{-2} in all the samples, ranging from 1.4×10^{-2} to 7.5×10^{-17} .

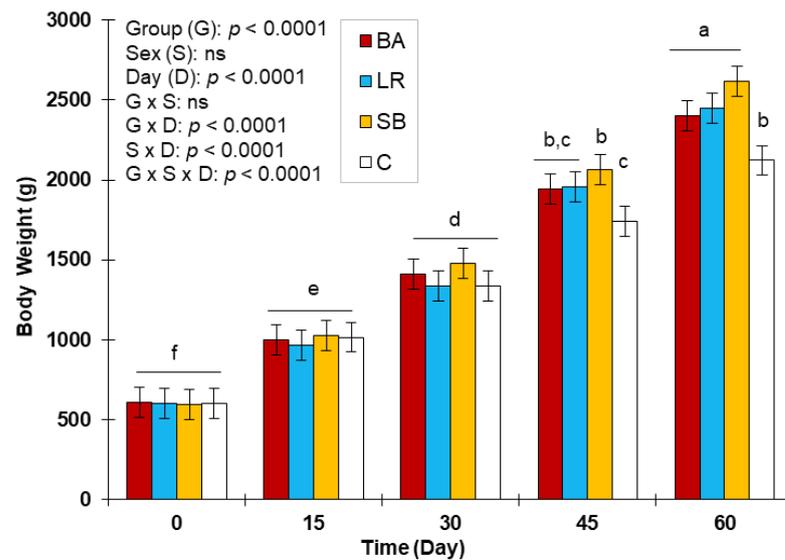


Figure 1. Effects of dietary supplementation with probiotics on live body weight (g) of healthy rabbits. (C): control group, (BA): *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 group, (LR): *Lactobacillus rhamnosus* GG group, (SB): *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 group. LS-means (\pm SD) with different superscripts (a, b, c, d, e, f) are significantly different ($p < 0.05$).

3.1. Biochemical Parameters

3.1.1. Fasting Glucose Level

A significant decrease ($p < 0.001$) in the fasting glucose level was found for the three groups supplemented with the three probiotics compared to the control, and this started from the 15th day of the treatment (Table 1 and Figure S1). More specifically, the lowest values of the glucose level were detected in the group supplemented with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (SB) between the 30th and 45th day of treatment (0.93 ± 0.12 g/L and 0.94 ± 0.09 g/L), respectively (Figure S1). In addition, even after stopping the administration of the three probiotics on day 60, the fasting glucose values of the three treated groups were lower compared to the control (Figure S1). Interestingly, no significant difference ($p > 0.05$) was observed between the two sexes (Table 1). The results obtained in this study confirmed the findings of previous works, demonstrating the beneficial effects of probiotics, in particular their ability to manage blood sugar in animal models [16,27–30]. Moreover, the positive effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 was observed on type 2 diabetes in a previous study that used the same strain in mice for 4 weeks [28]. These results can be partly explained by the changes in the composition of the intestinal microbiota after the treatment with this yeast. Further, these changes could also be related to the host's energy metabolism response. In another study using mice db/db, the treatment with *Lactobacillus rhamnosus* GG at 108 cfu for 4 weeks was found to adjust the blood glucose levels in the diabetic animals, mainly by reducing endoplasmic reticulum stress and suppressing the activation of macrophages, which results in an increased insulin sensitivity [31]. However, it is worthy of considering that a hypoglycemic effect of many *Bifidobacterium* spp. strains might induce adipocytes differentiation into a cell type capable of generating insulin sensitivity [32]. The supplementation of rabbits during 21 days with a combination of 109 cfu/mL of *Enterococcus faecium* CCM7420 and 30 g/kg feed from the bacteriocin extract of *Eleutherococcus senticosus* showed a significant reduction of fasting blood glucose compared to the controls [33]. Although, the beneficial effect of different probiotics on blood glucose regulation has been shown by several studies, some of them have found a hyperglycemic effect of certain probiotic strains compared to untreated animals. This can be exemplified by an earlier study that used rabbits treated with *Lactobacillus acidophilus* (*Mega acidophilus*) with a dose of 2×10^8 cfu/kg weight/day during a period of 4 weeks [34]. Thus, the hypoglycemic effect of these probiotics could

have a positive impact on the prevention of type 2 diabetes in animals and humans, in agreement with other studies [35].

3.1.2. Lipids Parameters

The total cholesterol and triglycerides levels were found to be significantly lower ($p < 0.01$) in the three groups supplemented with the three probiotics compared to the controls (Table 1). This decrease was recorded from the 15th day of treatment and particularly for the SB group ($p < 0.05$). The lowest values were observed on the 30th day for total cholesterol (0.40 ± 0.12 g/L) (Figure S2) and between the 15th and 45th day for triglycerides (0.26 ± 0.04 g/L) (Figure S3). Regarding HDL, no significant difference was observed (Table 1). After stopping the treatment (from day 31 to day 60), a stabilisation of total cholesterol and triglyceride levels between the 30th and 45th day followed by a slight increase was found for the three treated groups (Figures S2 and S3). Furthermore, a significant difference between males and females was noted for triglycerides in the whole experiment ($p < 0.01$), in particular for the males, who exhibited higher values than females (Table 1). Interactions (group \times sex) for total cholesterol ($p < 0.01$) and for triglycerides ($p < 0.001$) were noticed (Table 1).

The positive effect of probiotics in improving the lipid profile in rabbits has been reported in certain studies. For example, a recent study reported a significant decrease in total cholesterol levels and triglycerides in rabbits fed with *Lactobacillus plantarum* (*Lactiplantibacillus plantarum*) at 10^6 cfu/g for 8 weeks [36]. The lowering effect of cholesterol by *Sacharomyces boulardii* CNCM I-745 has been reported recently in hamsters treated with 3 g/kg for 21 days [20]. Another study by our group on obese rabbits supplemented with a mixture of *Lactobacillus plantarum* 299 v (10^{10} cfu/mL) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (10^9 cfu/mL) for 30 days, showed a significant decrease in cholesterol and triglyceride levels [16]. Hypercholesterolemic adult animals experienced a significant decrease in total cholesterol levels after consuming a yoghurt containing 5×10^9 cfu/g of active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242-BSH (probiotic capable of releasing Bile Salt Hydrolase-type enzymes) twice a day for 6 weeks [37]. These authors did not report any effect on triglycerides compared to another work that used human volunteers that consumed during 5 weeks a yoghurt rich in *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* DGCC 420 (*B. lactis* 420) (3.0×10^6 cfu/g) and *Lactobacillus acidophilus* 74-2 (9.3×10^8 cfu/g) [38]. It seems from the large literature that certain microorganisms present in probiotic additives could assimilate the cholesterol present in the gastrointestinal tract for their own cellular metabolism [39]. In fact, earlier studies have shown that a probiotic can lower serum cholesterol by inhibiting hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme A, which is an enzyme involved in the cholesterol synthesis pathway [40]. The results of this study confirm those of previous studies revealing that the lipid profile is sex dependent [41], as in this study males presented significantly higher levels compared to females.

Overall, these preliminary results in the improvement of the lipid profile, as well as of the glycaemia, could bring a particular advantage in the research carried out for the treatment and the prevention of the metabolic syndrome especially when using rabbit as an experimental animal model. This could be further considered as an alternative strategy for the prevention of cardiovascular diseases [42].

3.1.3. Total Proteins and Albumin Contents

The albumin results were found to change in this study and significantly increased ($p < 0.001$) in the groups treated with the three probiotics compared to the controls (Table 1). Similarly, a significant difference ($p < 0.001$) was observed for all groups (C, SB, BA, LR) for the total proteins from day 0 to day 60 (Table 1). The group SB had the highest total proteins values from the 30th day (81.52 ± 20.95 g/L (SB) vs. 53.95 ± 18.87 g/L (C)) and a rate of 43.54 ± 10.65 g/L (SB) vs. 29.44 ± 11.42 g/L (C) for albumin (Figure S4). After stopping the probiotic treatment (from day 31 until day 60), a slight decrease in total protein and albumin levels for both SB and BA groups was observed on the 45th day, while the total protein

values of the two groups LR and C were almost similar to that of the 45th day. Further, the rates stabilised between the 45th and the 60th day for all groups (Figures S4 and S5). A significant difference ($p < 0.001$) between the two sexes was noted in both total protein and albumin contents, where higher values were observed for males (Table 1).

Overall, the improvement in total protein levels indicates that the probiotics might have a beneficial effect on protein metabolism, which is closely related to the improvement in body weight in the animal groups that were fed with the probiotics. These results agree with a previous study that demonstrated a considerable increase in the plasma levels of total proteins and albumin in a New Zealand rabbit breed following a supplementation with *Saccharomyces cerevisiae* for a period of 8 weeks [43]. In line with our findings, a study that used *Lactobacillus rhamnosus* GG (10^9 cfu/mL) in the feeding of rabbits for 14 days had total protein levels slightly higher than those of the control group [19]. Furthermore, an increase in the concentration of proteins and albumin was reported in a study that supplemented for 8 weeks rabbits with 10^6 cfu/g of *Lactobacillus planetarium* [36]. The increase in plasma protein level could be explained by two reasons. First, this can be a consequence of a better absorption and utilisation of nutrients by the intestine [44]. Second, it can be related to the increase in the level of globulins, which constitutes a fraction of serum proteins, indicating a possible improvement in the immunity of rabbits, in particular when *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is used [45]. Regarding albumin, which is the main protein component of serum, this fraction can exert an effect on the humoral response and is likely to support the increase in immune organs after probiotic treatment [46,47]. The sex effect observed for these two parameters, mainly with higher amounts for males compared to females, is in contrast to those reported in the literature [48]. Another study demonstrated no sex effect in Angora breed rabbits [49]. Although further studies are needed to better understand this disparity among studies, we think that time can be a driver of these differences as a consequence of the growth of the animals as reported in other studies [50]. Thus, probiotics have participated in the assimilation of food proteins, which might partly explain the high level of plasma proteins.

3.1.4. Urea, Creatinine, ALT and AST

No significant difference was observed between the four groups for creatinine, ALT and AST ($p > 0.05$). Furthermore, a slight significant increase in urea was observed in the groups supplemented with the three probiotics ($p < 0.05$) from the 30th day (Table 1 and Figure S6). However, from the 45th day of stopping the treatment, there was a slight decrease in urea values (Figure S6). A significant difference between the two sexes in favour of males was observed for urea ($p < 0.001$) and creatinine ($p < 0.01$). Thus, urea is the only parameter among the four that showed a significant difference over time ($p < 0.01$) throughout the experimental period (Table 1). It has to be noted that group \times sex interaction was observed for AST ($p < 0.001$). The values were higher for females in the groups SB and LR, unlike the BA and control groups, where males had greater values (Table 1). Increased uremia accompanied by hypercreatininaemia is among the preclinical signs of renal damage [51]. The slight increase in uremia caused by probiotics could be due to the increase in total protein concentrations of serum, being aware that urea is a metabolite resulting from protein catabolism in the liver. Indeed, a positive correlation between these two parameters has been described [52]. The gender and administration time effects of probiotics, which systematically follow those of total proteins, support this hypothesis. Some studies have shown that probiotics could decrease urea levels, particularly in subjects with chronic kidney disease. For example, a study using human volunteers presenting chronic kidney disease, urea levels were found to be less than the control group after receiving 16×10^9 cfu of *Lactobacillus caseishirota* during 8 weeks [53]. The concentration of creatinine, a degradation product of muscle creatine, depends essentially on the amount of muscle mass, and the kidney's ability to perform its filtration [54]. These physiological data explain the influence of sex on the variation of this parameter. The males, who have greater muscle mass, also have higher values than the females. Probiotic supplementation has no

significant effect on the plasma concentrations of creatinine, ALT and AST. Our results are in agreement with those of an earlier study that used healthy New Zealand rabbits treated with 0.4 g/kg of a mixture of two probiotics (*Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis*) for 8 weeks [46]. The treatment with this mixture of probiotics may have a beneficial effect on lowering ALT and AST levels after liver damage caused by *Pasteurella multocida* infection. Overall, it seemed that the probiotics used in this trial have little negative effects on liver and kidney function.

3.1.5. Iron, Calcium, Phosphorus, Sodium and Potassium

A significant increase ($p < 0.001$) in plasma iron and calcium levels was observed in this trial from day 15 in the groups treated with the three probiotics compared to the control (Table 2). The highest levels were observed in the LR group (iron: 1.98 ± 0.28 mg/L and calcium: 94.18 ± 12.73 mg/L, at the 45th and 60th days of cessation treatment, respectively (Figures S7 and S8). For sodium, a significant decrease ($p < 0.01$) was observed in the treated groups compared to the control (Table 2). More specifically, the SB group has the lowest values since the 15th day (Figure S9). In addition, a weakly significant increase ($p < 0.05$) in serum potassium was observed, with the highest concentrations in the BA group mainly from the 30th day to the end of the experiment (cessation of the treatment) (Figure S10), while no significant difference was observed for phosphorus ($p > 0.05$). A sex effect on iron, calcium, sodium and potassium levels was perceived ($p < 0.01$) (Table 2) with the highest calcium amounts noticed in females.

It resulted from this study that the probiotics could have beneficial effects on mineral status, especially on calcium and iron elements. The gut microbiota is known to have a primary role in regulating mineral absorption and is considered as a new pathophysiological regulator of intestinal iron absorption [55]. In this context, diabetic subjects treated for 8 weeks with a mixture of several probiotic strains exhibited higher calcium levels. A study by Hoppe and co-workers reported that the intake of *Lactobacillus plantarum* 299 v at 10^9 or 10^{10} for 4 days by human volunteers increased iron absorption by about 50% [56]. Another study evidenced the influence of soy yoghurts enriched with *Bifidobacterium lactis* Bb-12 or *Bifidobacterium longum* Bb-46 for 45 days, on the bioavailability of Ca, P and Zn and bone mineralisation in rats [57]. In this study, the authors showed that the rat serum contents of Ca and P were approximately double in comparison to the control. The findings of this trial are also in line with those of Lollo and co-workers, who determined the beneficial effects of a cheese rich in probiotics on the parameters of hypertension in hypertensive rats [58]. The authors also observed a significant decrease in serum sodium levels against a significant increase in potassium. Taken all together, the improvement in the absorption of these ions at the cecum level could be the result of increased fermentation during probiotic processing, which promotes fermentation of carbohydrates and production of short chain fatty acids, particularly acetate, propionate and butyrate [59]. Regarding the influence of gender on calcium, our results disagree with a recent study that reported no gender effect [60]. Similarly, another study has shown that sex has no effect on calcium and potassium [48]. For serum iron, there were some very earlier studies that identified a difference between male and female rabbits [61]. The significant changes in iron, calcium and sodium levels throughout the experiment could be the result of increased mineral requirements during the growth period, which is accompanied by changes in ionic metabolism [62]. Finally, the group \times sex interaction observed could be explained by a sexual dimorphism of the intestinal microbiota in the males and females, and therefore, the microorganisms of the probiotics are not acting through the same pathways [63,64]. Ultimately, the probiotics used in this study showed a beneficial effect on the level of iron, which enters into the composition of haemoglobin and therefore in the prevention of anaemia [65]. In addition, improving the calcium level could have an impact on the prevention of hypocalcaemia, especially in rabbits, which have a particular metabolism [66].

3.2. Haematological Parameters

3.2.1. Red Blood Cells, Hemoglobin and Haematocrit

For the number of red blood cells (RBCs) and the level of haemoglobin (HGB) in the plasma of the rabbits that received the three probiotics, a significant increase ($p < 0.001$) was found compared to the controls (Table 3) and the highest values were for the LR group on day 60 (cessation of the treatment) (Figures S11 and S12). For haematocrit (HCT), no significant difference was detected among the three groups (Table 3). However, a significant difference was observed between the males and females for both RBCs and HCT, while the females have the highest rates of RBCs unlike HCT (Table 3). Over time, differences in the values of RBCs and HGB during the different sampling days were observed (Table 3). Interactions between group \times sex and group \times day were found for HGB (Table 3), between group \times day and sex \times group \times day ($p < 0.01$) for RBCs, and no interaction for HCT (Table 3).

In this study, noticeable improvement in the erythrogram (a graphical representation of RBCs) was evident for all three investigated probiotics. This could be in part due to the effects of the probiotic strains on the balance of the nutrient profile and their antioxidant activities [43]. The influence of probiotics on certain haematological parameters of rabbits has been demonstrated by several authors [26,46,67,68]. Some studies related this to the stimulation of the haematopoietic organs [69] and also to the indirect effect of some lactic acid bacteria, including *Lactobacilli*, by increasing the bioavailability of dietary iron through several mechanisms such as the reduction of intestinal pH [70]. In agreement with our findings, the use of *Lactobacillus rhamnosus* for a period of three months in combination with other probiotic strains (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, and *Streptococcus thermophilus*), increased the level of haemoglobin remarkably [71]. In contrast, other studies have noted that the treatment with *Pediococcus acidilactici* at a concentration of 10^9 cfu/g does not affect the erythrogram of broilers [72]. Nevertheless, it has to be emphasised that other factors could increase the number of red blood cells such as the response to cold stress [73] or dehydrated animals [74].

Our results identified a sex effect on RBCs and HCT in accordance with earlier studies [75]. Meanwhile, it is important to note that the sex effect is not always observed among studies that used rabbits [76], which can be, for instance, related to breed, age, diet and environment. It was noted that there is a significant group \times day interaction for RBC and HGB. However, there are no previous studies showing the interaction of the influence of probiotics over time, especially after the discontinuation of the administration of the probiotics. Plasma iron level recorded in the treated groups, in particular for the LR group, demonstrated an improvement in the erythrogram during this experiment, with the improvement over time in plasma iron levels, which is the basic constituent of haemoglobin. Regarding the group \times sex interaction for HGB that highlighted higher values for the male rabbits of LR and SB groups, for the BA group, it concerned mainly the female rabbits. This difference can be related to the mechanism of action of each probiotic strain and to the targeted microbiota groups [67]. RBCs was the only blood parameter for which a sex \times group \times day interaction was observed, which could be a consequence of the process of synthesising red blood cells from the proliferation of haematopoietic stem cells up to the acquisition of its final properties [77].

3.2.2. White Blood Cells, Lymphocytes, Monocytes, Neutrophils, Eosinophils and Basophils

A significant increase was observed for the total number of white blood cells (WBC) and the absolute number of neutrophils (NEUT \neq) in the rabbits that were fed with the three probiotics ($p < 0.001$) (Table 3). The LR group recorded the highest values compared to those of WBC (Figure S13) and NEUT \neq (Figure S14). No significant difference was found for lymphocytes (LYMPHO \neq), monocytes (MONO \neq), eosinophils (EO \neq) and basophils (BASO \neq) among the four groups (Table 3). The values of WBC and NEUT \neq were affected by sex (Table 3). In parallel, significant differences during the sampling period were

observed for WBC, NEUT \neq , EO \neq and BASO \neq (Table 3). However, we observed some significant interactions within group \times sex for LYMPHO \neq , NEUT \neq and BASO \neq and a group \times day interaction for WBC and NEUT \neq (Table 3).

The modulation of the host's immune system is one of the key properties of probiotics [78] and white blood cells have an important role in innate or nonspecific immunity (phagocytosis, pro-inflammatory cytokines), which can be modulated by probiotics. For example, it was previously demonstrated that rabbits receiving *Lactobacillus rhamnosus* GG had greater values of WBC compared to those receiving the same dose of *Lactobacillus plantarium* and *Lactobacillus reuteri* [67]. An increase in WBC could indicate a relatively lower susceptibility to different diseases [46]. Our results are also consistent with previous findings showing an increase in the total number of white blood cells and neutrophils using probiotics [26], with a key role in the orchestration of immune responses [79]. Another study on mice showed that *Lactobacillus rhamnosus* GG has a very good capacity for adhesion to intestinal epithelial cells accompanied by a modulation of the immune system [80], which may explain in our trial the high values of some parameters, mainly at the 60th day of stopping treatment. It was also previously demonstrated that *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 has immunomodulatory properties and anti-inflammatory effects in the case of people treated for a period of 4 weeks [81]. The interaction (group \times sex) for lymphocytes, neutrophils and basophils could be related to the specificity of the microbiota of each sex [82]. Accordingly, a study on piglets treated with *Bifidobacterium lactis* NCC2818 evidenced an effect on the development of the immune system, but in a sex-dependent manner [64]. The group \times day interaction on WBC and neutrophils could be explained by the development of the immune system with age [83] and the administration of probiotics at the same time in this trial. Most probiotics stimulate the innate immune defences (phagocytosis, pro-inflammatory cytokines) and act positively on the duration of infectious episodes, in particular neutrophils, which play a key role in the immune response. In addition, a beneficial anti-inflammatory effect has also been observed in certain pathological situations [78]. The mechanisms involved in these beneficial effects are currently the subject of numerous studies [84]. In addition, the neutrophil/lymphocyte ratio is a marker that reflects the state of systemic inflammation or oxidative stress [85].

It is noted that even after interruption of the treatment between the 30th and 60th days of the experiment, the three probiotic strains continue to show beneficial effects on the certain parameters investigated in this trial, in particular for the two lines; red and white as well as plasma levels of iron and calcium. These long-term effects could constitute a biological tool against certain deficits, which makes it possible to improve the blood count. Indeed, the effect of probiotics even after discontinuation of treatment could have a relationship with the persistence and long-term viability of these strains in the gastrointestinal tract as evidenced in earlier studies [19].

3.3. Evolution of Body Weight and Feed Conversion Ratio with the Three Probiotics Supplementation

In Figure 1, the evolution of the weights of the rabbits is shown for each probiotic group compared to the controls. Significant differences ($p < 0.0001$) among the groups treated with the three probiotics compared to the controls were observed, and regardless of the treatment, all groups had higher values. It seemed that the differences were more important from the 30th day of the treatment. On the 60th day (cessation of the treatment), the SB group had the highest weight (2616.5 ± 184 g) followed by LR (2448.5 ± 115 g) and BA (2401.8 ± 71 g) compared to the controls that had the lowest final weight (2122.2 ± 66 g). In this trial, sex had no effect on the body weight of the rabbits ($p > 0.05$). As expected, a time effect showed a significant impact on the weight over the experimental time (Figure 1). In addition, the results of Table S4, confirm that the three groups supplemented with the three strains of probiotics presented lower consumption indices compared to the control group (C: 3.77 versus BA: 2.91; LR: 2.92 and SB: 2.36) ($p < 0.001$), while the SB group had the lowest value. In addition, this last batch showed the highest daily gain ($p < 0.001$) compared to the other groups: 33.72 g (SB) vs. 30.8 g (LR) vs. 29.78 g (BA) vs. 25.25 g (C). It

is well accepted that FCR is a good indicator used to express the efficiency of converting feed into body weight gain [86]. Indeed, any decrease in FCR as well as a decrease in feed consumption in link with the variation in the average daily gain could reflect the success of breeding from a zootechnical and economic point of view [87]. The study carried by Ezema and Eze [26] found that probiotics at 0.12 g/kg diet in rabbit feed enhance the growth performance, digestibility of nutrients, and feed efficiency of the animals. It was also found that probiotics are able to modify the gut microflora [88], hence improving the productive performances of rabbits. The underlying mechanisms might be various; for instance, they can be related to the stimulation of intestinal enzyme production, stimulation of the immune system of the host, the reduction of toxin production, increased resistance to colonisation, and reduction of stress in rabbits [89,90].

Many studies aimed to identify alternatives to the use of antibiotics in the objective of improving both the health and animals' production performances [91]. The promoting of the risk of the resistance of bacteria towards antibiotics, and because of consumer demands for animal products without antibiotics, resulted in the agricultural industry using animal growth promoters in animals production intended for feeding. In a recent study by Bassiony et al. [92], an 8-week feeding experiment examined the influences of single or/and double strains of probiotics (*Enterococcus faecium* NCIMB 11181 and *Clostridium butyricum*) compared to antibiotic colistin on growth, haematological variables, blood serum metabolites and caecal fermentation in post-weaning New Zealand White rabbits exposed to heat stress conditions. The authors demonstrated that the supplemental *Enterococcus faecium* NCIMB 11181 and *Enterococcus faecium* NCIMB 11181 and *Clostridium butyricum* together enhanced rabbit growth and feed utilisation, while improving biochemical and immunological indicators. Therefore, it seemed that probiotic supplements could be used as alternatives to antibiotics to promote the growth of rabbits even under heat stress conditions. Further studies are needed to test our conditions and the three probiotics we targeted in the production of the ITEL2006 rabbit strain with or without the use of antibiotics.

The findings of this trial also agree with the current knowledge and impact of probiotics as growth promoters on rabbits. For example, feed supplementation with *Saccharomyces cerevisiae boulardii* CNCM I-1079 between 37 to 84 days of age in New Zealand rabbits has beneficial effects on growth parameters [93]. Another earlier study reported that the body weight of rabbits increased by 3 to 6% after supplementation with a mixture of *Streptococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, protease, amylase, cellulase and *Saccharomyces* yeast, compared to untreated animals [94]. Furthermore, the addition of 0.05% of a mixture of probiotics (*Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *Streptococcus thermophilus* and *E. faecium*) increased the average daily gain by almost 12% in New Zealand rabbits [95]. Similarly, a supplementation with *Lactobacillus acidophilus* (0.8×10^9 cfu/g) was found to increase the final weight of the rabbits compared to the controls [96]. The beneficial effect of probiotic supplementation on growth parameters can be related to several factors. For example, it can be due to the improvement of digestion and intestinal absorption of nutrients following a restoration of the balance of the intestinal microflora, which in turn plays a pivotal role in the integrity of the intestinal mucous barrier and the digestive and immune functions [97]. Our results agree with those of Yalçın and co-authors who observed that the final weight was similar between males and females [98], while other studies reported opposite results namely for females that had higher body weight when treated with probiotics [99]. The influence of the experimental period on body weight can be explained by the rapid growth of rabbits during the period of the trial, which was carried out between the age of weaning and slaughter. Nevertheless, the group \times day interaction could be due to the changes in the intestinal ecosystem of the rabbits that might be induced by the probiotics or other factors influencing the composition of gut microbiota such as age or quality of the feed [6]. Overall, unlike the beneficial effect of the three investigated probiotic strains on weight gain under physiological conditions,

other strains could have a controlling role in animals or in obese people who developed a metabolic syndrome [16,100,101].

4. Conclusions

Supplementing the feed of ITELV2006 strain rabbits with *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 revealed beneficial effects on blood parameters of both red and white cells as well as on the final body weight and on the FCR of the rabbits. The group of rabbits treated with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 presented the most relevant results concerning the biochemical constants such as the decrease in fasting glucose even after stopping the administration of probiotics between the 30th and the 45th day. Further, the lipid profile of the rabbits was improved, mainly by a significant decrease in cholesterol content and triglycerides. The group treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG presented values of erythrocytes, haemoglobin, leukocytes, neutrophils, calcium and iron higher compared to those of the other groups. Further, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 was effective in increasing potassium. Overall, the observed improvement owing to the use of the three probiotic strains could be an essential tool and a key strategy to modulate the composition of the intestinal microbiota and improve parameters of paramount importance, including the productivity and health of rabbits. These preliminary results highlighting improvements in fasting blood sugar, total cholesterol and triglyceride levels could bring a particular advantage in the research carried out for the treatment and the prevention of the metabolic syndrome and should be confirmed by further in-depth analysis, such as through metagenomics analyses to better understand how to modulate the gut microbiota for optimised outcomes. Moreover, it is meaningful to investigate in a targeted study the effect of the three strains on muscle growth and development and to explore the possible consequences on meat quality traits of the rabbits supplemented with the probiotics.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biology10111194/s1>, Figure S1: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood fasting glucose level of healthy rabbits. Figure S2: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood total cholesterol level of healthy rabbits. Figure S3: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood triglycerides level of healthy rabbits. Figure S4: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood total proteins level of healthy rabbits. Figure S5: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood albumin level of healthy rabbits. Figure S6: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood urea level of healthy rabbits. Figure S7: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood iron level of healthy rabbits. Figure S8: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood calcium level of healthy rabbits. Figure S9: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood sodium level of healthy rabbits. Figure S10: Effects of dietary supplementation with probiotics on blood potassium level of healthy rabbits. Figure S11: Effects of dietary supplementation with probiotics on number of red blood cells of healthy rabbits. Figure S12: Effects of dietary supplementation with probiotics on number of blood haemoglobin level of healthy rabbits. Figure S13: Effects of dietary supplementation with probiotics on number of white blood cells of healthy rabbits. Figure S14: Effects of dietary supplementation with probiotics on number of neutrophils of healthy rabbits. Table S1. Effects of dietary supplementation with probiotics on biochemical parameters of healthy rabbits (from Figure S1A–J). Table S2. Effects of dietary supplementation with probiotics on ionic parameters of healthy rabbits (from Figure S2A–E). Table S3. Effects of dietary supplementation with probiotics on haematological parameters of healthy rabbits (from Figure S3A–I). Table S4: Growth performance of the rabbits supplemented with the three probiotic strains.

Author Contributions: Conceptualisation, L.K. and A.L.D.; methodology, L.K., A.L.D., N.L., A.B., E.E. and M.G.; software, M.G.; validation, A.L.D. and M.G.; formal analysis, M.G.; investigation L.K., A.L.D. and M.G.; resources, L.K.; data curation, L.K., A.L.D. and M.G.; writing—original draft preparation, L.K., A.L.D., N.L. and M.G.; writing—review and editing, L.K., A.L.D., N.L., A.B., E.E. and M.G.; visualisation, L.K., A.L.D. and M.G.; supervision, A.L.D. and M.G.; project administration, A.L.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The experiment and all procedures were approved by the Scientific Council of the Institute of Veterinary Sciences School of Constantine at Université Frères Mentouri Constantine 1, Algeria, under the ethics code UNIV-VS-2020-001, and performed by fully trained personal.

Informed Consent Statement: No applicable.

Data Availability Statement: No data copyright issues.

Acknowledgments: This work is a part of the “probiotic” project agreement number D01N01UN2501 20180004. The authors acknowledge the support and help of El-Hacene Bererhi Director of Veterinary Institute Sciences, El-Khroub, Algeria; Bouaziz Omar, Head of GSPA Research Laboratory, Benayech Ouassila from biochemistry laboratory in Meghlaoui Brothers Hospital, Mila, Algeria; Miguel Espigares from Facultad de Farmacia, Granada, Spain. The authors wish to dedicate this study in memory of their colleague Elena Moreno from Facultad de Farmacia, Granada, Spain, who passed away in 2021.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Markowiak, P.; Ślizewska, K. The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut Pathog.* **2018**, *10*, 21. [CrossRef]
- Helal, F.I.S.; El-Badawi, A.Y.; Abou-ward, G.A.; El-Naggar, S.; Hassan, A.A.; Basyoney, M.M.; Morad, A.A.A. Semen quality parameters of adult male nzw rabbits fed diets added with two different types of probiotics. *Egypt. J. Nutr. Feed.* **2018**, *21*, 125–132. [CrossRef]
- Ouhayoun, J. Abattage et Qualité de la Viande de Lapin In 5. Journées de la Recherche Cunicole. 1990, p. 21. Available online: <https://hal.inrae.fr/hal-02852269> (accessed on 14 November 2021).
- Lebas, F.; Coudert, P.; Rouvier, R.; De Rochambeau, H. *Le Lapin: Élevage et Pathologie*; FAO: Rome, Italy, 1984.
- Dalle Zotte, A. Rabbit farming for meat purposes. *Anim. Front.* **2014**, *4*, 62–67. [CrossRef]
- Combes, S.; Fortun-Lamothe, L.; Cauquil, L.; Gidenne, T. Piloter l'écosystème digestif du lapin: Pourquoi, quand et comment. In Proceedings of the Bolet G.14ème Journées de la Recherche Cunicole, Le Mans, France, 3 June 2011; pp. 33–48.
- Krieg, R.; Vahjen, W.; Awad, W.; Sysel, M.; Kroeger, S.; Zocher, E.; Hulan, H.W.; Arndt, G.; Zentek, J. Performance, digestive disorders and the intestinal microbiota in weaning rabbits are affected by an herbal feed additive. *World Rabbit Sci.* **2010**, *17*. [CrossRef]
- Fortun-Lamothe, L.; Boullier, S. A review on the interactions between gut microflora and digestive mucosal immunity. Possible ways to improve the health of rabbits. *Livest. Sci.* **2007**, *107*, 1–18. [CrossRef]
- Gérard, P.; Bernalier-Donadille, A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cah. Nutr. Diététique* **2007**, *42*, 28–36. [CrossRef]
- Sommer, F.; Bäckhed, F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 227–238. [CrossRef]
- Rogel-Gaillard, C. Le microbiote intestinal: Un compartiment biologique à explorer chez les animaux d'élevage. *Bull. Acad. Vét. Fr.* **2014**, *167-2*, 131–136. [CrossRef]
- Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*; FAO: Rome, Italy; WHO: Geneva, Switzerland, 2002.
- Boussair, L. Additifs Alimentaires en Nutrition Animale: Cas des Probiotiques et Prébiotiques. Bachelor's Thesis, Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou, Algeria, 2016.
- Butel, M.-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J. Des Anti Infect.* **2014**, *16*, 33–43. [CrossRef]
- Gacem, M.; Zerrouki, N.; Lebas, F.; Bolet, G. Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: Creation and selection of a synthetic strain. In Proceedings of the 9th World Rabbit Congress, Verona, Italy, 10–13 June 2008; pp. 85–89.
- Bouaziz, A.; Dib, A.L.; Lakhdara, N.; Kadja, L.; Espigares, E.; Moreno, E.; Bouaziz, O.; Gagaoua, M. Study of Probiotic Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and *Lactobacillus plantarum* 299v Strains on Biochemical and Morphometric Parameters of Rabbits after Obesity Induction. *Biology* **2021**, *10*, 131. [CrossRef]
- Dlamini, Z.; Langa, R.; Aiyegoro, O.; Okoh, A. Effects of probiotics on growth performance, blood parameters, and antibody stimulation in piglets. *South. Afr. J. Anim. Sci.* **2017**, *47*, 765–776. [CrossRef]
- Zhang, J.; Wang, S.; Zeng, Z.; Qin, Y.; Shen, Q.; Li, P. Anti-diabetic effects of *Bifidobacterium animalis* 01 through improving hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic rat model. *J. Funct. Foods* **2020**, *67*, 103843. [CrossRef]
- Simonová, M.; Marcináková, M.; Strompfová, V.; Cobanová, K.; Gancarcíková, S.; Vasilková, Z.; Lauková, A. Effect of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and new isolate *Enterococcus faecium* EF2019 (CCM 7420) on growth, blood parameters, microbiota and coccidia oocysts excretion in rabbits. *Int. J. Probiotics Prebiotics* **2008**, *3*, 7.

20. Briand, F.; Sulpice, T.; Giammarinaro, P.; Roux, X. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 changes lipidemic profile and gut microbiota in a hamster hypercholesterolemic model. *Benef. Microbes* **2019**, *10*, 555–567. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Arias-Mutis, O.J.; Marrachelli, V.G.; Ruiz-Sauri, A.; Alberola, A.; Morales, J.M.; Such-Miquel, L.; Monleon, D.; Chorro, F.J.; Such, L.; Zarzoso, M. Development and characterization of an experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0178315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Amaravadhi, S.C.; Mallam, M.; Manthani, G.P.; Komireddy, K.R. Effect of dietary supplementation of probiotics and enzymes on the haematology of rabbits reared under two housing systems. *Vet. World* **2012**, *5*, 748. [[CrossRef](#)]
23. Erukainure, O.L.; Ebuehi, O.A.T.; Adeboyejo, F.O.; Aliyu, M.; Elemo, G.N. Hematological and biochemical changes in diabetic rats fed with fiber-enriched cake. *J. Acute Med.* **2013**, *3*, 39–44. [[CrossRef](#)]
24. Kammoun, M.; Picard, B.; Astruc, T.; Gagaoua, M.; Aubert, D.; Bonnet, M.; Blanquet, V.; Cassar-Malek, I. The invalidation of HspB1 gene in mouse alters the ultrastructural phenotype of muscles. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0158644.
25. Kimse, M.; Soro, D.; Bleyere, M.N.; Yapi, J.N.; Fantodji, A. Apport d'un fourrage vert tropical, *Centrosema pubescens*, en complément au granulé: Effet sur les performances de croissance et sanitaire du lapin (*Oryctolagus cuniculus*). *Int. J. Biol. Chem. Sci.* **2013**, *7*, 1234–1242. [[CrossRef](#)]
26. Ezema, C.; Eze, D.C. Determination of the effect of probiotic (*Saccharomyces cerevisiae*) on growth performance and hematological parameters of rabbits. *Comp. Clin. Pathol.* **2012**, *21*, 73–76. [[CrossRef](#)]
27. Kim, S.W.; Park, K.Y.; Kim, B.; Kim, E.; Hyun, C.K. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *431*, 258–263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Everard, A.; Matamoros, S.; Geurts, L.; Delzenne, N.M.; Cani, P.D. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio* **2014**, *5*, e01011-14. [[CrossRef](#)]
29. Yadav, R.; Dey, D.K.; Vij, R.; Meena, S.; Kapila, R.; Kapila, S. Evaluation of anti-diabetic attributes of *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5957, *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5897 and *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898 in streptozotocin induced diabetic rats. *Microb. Pathog.* **2018**, *125*, 454–462. [[CrossRef](#)]
30. Farida, E.; Nuraida, L.; Giriwono, P.E.; Jenie, B.S.L. *Lactobacillus rhamnosus* Reduces Blood Glucose Level through Downregulation of Gluconeogenesis Gene Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int. J. Food Sci.* **2020**, *2020*, 6108575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Park, K.-Y.; Kim, B.; Hyun, C.-K. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves glucose tolerance through alleviating ER stress and suppressing macrophage activation in db/db mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2015**, *56*, 240–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Le, T.K.C.; Hosaka, T.; Nguyen, T.T.; Kassu, A.; Dang, T.O.; Tran, H.B.; Pham, T.P.; Tran, Q.B.; Le, T.H.H.; Da Pham, X. *Bifidobacterium* species lower serum glucose, increase expressions of insulin signaling proteins, and improve adipokine profile in diabetic mice. *Biomed. Res.* **2015**, *36*, 63–70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Simonová, M.P.; Lauková, A.; Chrastinova, L.; Plachá, I.; Strompfová, V.; Cobanova, K.; Formelová, Z.; Chrenková, M. Combined administration of bacteriocin-producing, probiotic strain *Enterococcus faecium* CCM7420 with *Eleutherococcus senticosus* and their effect in rabbits. *Pol. J. Vet. Sci.* **2013**, *16*, 619–627. [[CrossRef](#)]
34. Ghoneim, M.A.E.; Moselhy, S.S. Impact of probiotic-supplemented diet on the expression level of lactate dehydrogenase in the leukocytes of rabbits. *Toxicol. Ind. Health* **2012**, *30*, 225–232. [[CrossRef](#)]
35. Zhao, D.; Zhu, H.; Gao, F.; Qian, Z.; Mao, W.; Yin, Y.; Tan, J.; Chen, D. Antidiabetic effects of selenium-enriched *Bifidobacterium longum* DD98 in type 2 diabetes model of mice. *Food Funct.* **2020**, *11*, 6528–6541. [[CrossRef](#)]
36. Younis, T.; Al-Gamal, M.; Hesham, A. Impact of Probiotic (*Lactobacillus plantarium*) Supplementation on Productive and Physiological Performance of Growing Rabbits under Egyptian Conditions. *Egypt. J. Rabbit Sci.* **2019**, *29*, 125–148.
37. Jones, M.L.; Martoni, C.J.; Parent, M.; Prakash, S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br. J. Nutr.* **2012**, *107*, 1505–1513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Klein, A.; Friedrich, U.; Vogelsang, H.; Jahreis, G. *Lactobacillus acidophilus* 74-2 and *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2008**, *62*, 584–593. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Gilliland, S.; Nelson, C.; Maxwell, C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl. Environ. Microbiol.* **1985**, *49*, 377–381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Fukushima, M.; Nakano, M. The effect of a probiotic on faecal and liver lipid classes in rats. *Br. J. Nutr.* **1995**, *73*, 701–710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Darmawan, H.; Irfanuddin, I. Effect of age and sex on the association between lipid profile and obesity among telecommunication workers in Palembang. *Med J. Indones.* **2007**, *16*, 251–256. [[CrossRef](#)]
42. Cavallini, D.C.U.; Bedani, R.; Bomdespacho, L.Q.; Vendramini, R.C.; Rossi, E.A. Effects of probiotic bacteria, isoflavones and simvastatin on lipid profile and atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: A randomized double-blind study. *Lipids Health Dis.* **2009**, *8*, 1. [[CrossRef](#)]
43. Ayyat, M.S.; Al-Sagheer, A.A.; Abd El-Latif, K.M.; Khalil, B.A. Organic selenium, probiotics, and prebiotics effects on growth, blood biochemistry, and carcass traits of growing rabbits during summer and winter seasons. *Biol. Trace Elem. Res.* **2018**, *186*, 162–173. [[CrossRef](#)]

44. Simonová, M.P.; Chrastinová, L.; Lauková, A. Autochthonous Strain *Enterococcus faecium* EF2019 (CCM7420), Its Bacteriocin and Their Beneficial Effects in Broiler Rabbits—A Review. *Animals* **2020**, *10*, 1188. [CrossRef]
45. Terciolo, C.; Dapoigny, M.; Andre, F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **2019**, *12*, 67. [CrossRef]
46. Abdelhady, D.H.; El-Abasy, M.A. Effect of Prebiotic and Probiotic on Growth, Immuno-hematological responses and Biochemical Parameters of infected rabbits with *Pasteurella multocida*. *Benha Vet. Med. J.* **2015**, *28*, 40–51. [CrossRef]
47. Abdel-Azeem, A.; Hassan, A.; Basyony, M.; Abu Hafsa, S.H. Rabbit growth, carcass characteristic, digestion, caecal fermentation, microflora, and some blood biochemical components affected by oral administration of anaerobic probiotic (ZAD®). *Egypt. J. Nutr. Feed.* **2018**, *21*, 693–710. [CrossRef]
48. Elamin, K.M. Age and sex effects on blood biochemical profile of local rabbits in Sudan. *Wayamba J. Anim. Sci.* **2013**, *5*, 548–553.
49. Cetin, N.; Bekyürek, T.; Cetin, E. Effects of sex, pregnancy and season on some haematological and biochemical blood values in angora rabbits. *Scand. J. Lab. Anim. Sci.* **2009**, *36*, 155–162.
50. Olayemi, F.; Nottidge, H.O. Effect of age on the blood profiles of the New Zealand rabbit in Nigeria. *Afr. J. Biomed. Res.* **2009**, *10*. [CrossRef]
51. Koppe, L.; Mafrá, D.; Fouque, D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2015**, *88*, 958–966. [CrossRef] [PubMed]
52. Snodgrass, P.; Lin, R.; Müller, W.; Aoki, T. Induction of urea cycle enzymes of rat liver by glucagon. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 2748–2753. [CrossRef]
53. Alatríste, P.V.M.; Arronte, R.U.; Espinosa, C.O.G.; Cuevas, M.d.l.Á.E. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr. Hosp.* **2014**, *29*, 582–590.
54. Morizot, J. La Créatinine Plasmatique Comme Outil de Dépistage de la Dénutrition: Étude Préliminaire sur ses Intérêts Potentiels et Limites. Bachelor's Thesis, Université Grenoble, Grenoble, France, 2014; 55p.
55. Dore, J.; Ehrlich, D.; Monnet, V.; Le Chatelier, E.; de Paepe, M.; Thomas, M.; Gaillard, C.; Calenge, F.; Bernalier, A.; Feron, G. Microbiote, la révolution intestinale. Dossier de presse INRA; INRA: Paris, France, 2017.
56. Hoppe, M.; Önnings, G.; Berggren, A.; Hulthén, L. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: A double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. *Br. J. Nutr.* **2015**, *114*, 1195–1202. [CrossRef]
57. Abd El-Gawad, I.A.; Abou Elsamh, M.M.; Saleh, F.A.; Rayan, E.A. Bioavailability of Ca, P and Zn and bone mineralization in rats fed yoghurt and soy-yoghurt containing bifidobacteria. *Eur. J. Nutr. Food Saf.* **2014**, *4*, 110–126. [CrossRef]
58. Lollo, P.C.B.; Morato, P.N.; Moura, C.S.; Almada, C.N.; Felício, T.L.; Esmerino, E.A.; Barros, M.E.; Amaya-Farfan, J.; Sant'Ana, A.S.; Raices, R.R.S.; et al. Hypertension parameters are attenuated by the continuous consumption of probiotic Minas cheese. *Food Res. Int.* **2015**, *76*, 611–617. [CrossRef]
59. Cummings, J.; Pomare, E.; Branch, W.; Naylor, C.; Macfarlane, G. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* **1987**, *28*, 1221–1227. [CrossRef]
60. Özkan, Ö.; Pekçaya, S. Normal values of biochemical parameters in serum of New Zealand White Rabbits. *Studies* **2018**, *4*, 8. [CrossRef]
61. Fox, R.; Laird, C.; Kirshenbaum, J. Effect of strain, sex, and circadian rhythm on rabbit serum bilirubin and iron levels. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1974**, *145*, 421–427. [CrossRef]
62. McWilliams, D.A. Nutritional pathology in rabbits: Current and future perspectives. Prepared and Presented for the Ontario Commercial Rab-bit Growers Association (OCRGA) Congress, 20 October 2001. Available online: <https://www.caza-narg.ca/ref/ref200806-7.pdf> (accessed on 14 November 2021).
63. Sheng, L.; Jena, P.K.; Liu, H.-X.; Kalanetra, K.M.; Gonzalez, F.J.; French, S.W.; Krishnan, V.V.; Mills, D.A.; Wan, Y.-J.Y. Gender differences in bile acids and microbiota in relationship with gender dissimilarity in steatosis induced by diet and FXR inactivation. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–12. [CrossRef]
64. Christoforidou, Z.; Mora Ortiz, M.; Poveda, C.; Abbas, M.; Walton, G.; Bailey, M.; Lewis, M.C. Sexual Dimorphism in Immune Development and in Response to Nutritional Intervention in Neonatal Piglets. *Front. Immunol.* **2019**, *10*. [CrossRef] [PubMed]
65. Dhur, A.; Galan, P.; Herberg, S. Iron status, immune capacity and resistance to infections. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Physiol.* **1989**, *94*, 11–19. [CrossRef]
66. Eckermann-Ross, C. Hormonal Regulation and Calcium Metabolism in the Rabbit. *Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract.* **2008**, *11*, 139–152. [CrossRef]
67. Alziadi, R.E.; Gatea, E.A. Evaluate the effectiveness of oral dosage with probiotic bacteria *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus planetarium* and *Lactobacillus reuteri* on some immune indicators in rabbits. *J. Glob. Pharma Technol.* **2018**, *10*, 76–81.
68. Fathi, M.; Abdelsalam, M.; Al-Homidan, I.; Ebeid, T.; El-Zarei, M.; Abou-Emera, O. Effect of probiotic supplementation and genotype on growth performance, carcass traits, hematological parameters and immunity of growing rabbits under hot environmental conditions. *Anim. Sci. J.* **2017**, *88*, 1644–1650. [CrossRef] [PubMed]
69. Rahman, M.; Mustari, A.; Salauddin, M.; Rahman, M. Effects of probiotics and enzymes on growth performance and haematobiochemical parameters in broilers. *J. Bangladesh Agric. Univ.* **2013**, *11*, 111–118. [CrossRef]
70. Korčok, D.J.; Tršić-Milanović, N.A.; Ivanović, N.D.; Đorđević, B.I. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 347–352. [CrossRef] [PubMed]

71. Shariaty, Z.; Mahmoodi Shan, G.R.; Farajollahi, M.; Amerian, M.; Behnam Pour, N. The effects of probiotic supplement on hemoglobin in chronic renal failure patients under hemodialysis: A randomized clinical trial. *J. Res. Med. Sci.* **2017**, *22*, 74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Alkhalf, A.; Alhaj, M.; Al-Homidan, I. Influence of probiotic supplementation on blood parameters and growth performance in broiler chickens. *Saudi J. Biol Sci* **2010**, *17*, 219–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Suckow, M.A.; Stevens, K.A.; Wilson, R.P. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2012.
74. Boussarie, D. Hématologie des rongeurs et lagomorphes de compagnie. *Bull. Acad. Vét. Fr.* **1999**, *72*, 209–216. [[CrossRef](#)]
75. Ayo-Ajasa, O.; Aina, A.; Sowande, O.; Egbeyale, L.; Ozoje, M.; Agaviezor, B.; Abel, F. Haematology and serum profile of rabbits due to generation interval, housing systems and sex. *Niger. J. Anim. Prod.* **2015**, *42*, 60–70. [[CrossRef](#)]
76. Chineke, C.; Ologun, A.; Ikeobi, C. Haematological parameters in rabbit breeds and crosses in humid tropics. *Pak. J. Biol. Sci.* **2006**, *9*, 2102–2106. [[CrossRef](#)]
77. Barde, I.; Rauwel, B.; Marin-Florez, R.M.; Corsinotti, A.; Laurenti, E.; Verp, S.; Offner, S.; Marquis, J.; Kapopoulou, A.; Vanicek, J. A KRAB/KAP1-miRNA cascade regulates erythropoiesis through stage-specific control of mitophagy. *Science* **2013**, *340*, 350–353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Heyman, M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire: Mécanismes d'action potentiels. *Cah. Nutr. Diét.* **2007**, *42*, 69–75. [[CrossRef](#)]
79. Naranjo-Gomez, M.; Lambour, J.; Piechaczyk, M.; Pelegrin, M. Neutrophils are essential for induction of vaccine-like effects by antiviral monoclonal antibody immunotherapies. *JCI Insight* **2018**, *3*. [[CrossRef](#)]
80. Mahnet, S.; Kirin, S.; Kos, B.; Frece, J.; Šušković, J. Immunomodulatory effect of Lactobacillus rhamnosus GG from low fat fresh cheese" BioAktiv LGG". *Mljekarstvo Časopis Unaprjeđenje Proizvo Prerade Mlijeka* **2004**, *54*, 5–18.
81. Meng, H.; Ba, Z.; Lee, Y.; Peng, J.; Lin, J.; Fleming, J.A.; Furumoto, E.J.; Roberts, R.F.; Kris-Etherton, P.M.; Rogers, C.J. Consumption of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in yogurt reduced expression of TLR-2 on peripheral blood-derived monocytes and pro-inflammatory cytokine secretion in young adults. *Eur. J. Nutr.* **2017**, *56*, 649–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Weger, B.D.; Gobet, C.; Yeung, J.; Martin, E.; Jimenez, S.; Betrisey, B.; Foata, F.; Berger, B.; Balvay, A.; Foussier, A. The mouse microbiome is required for sex-specific diurnal rhythms of gene expression and metabolism. *Cell Metab.* **2019**, *29*, 362–382. e368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Sharma, K.G.; Vidyarthi, V.; Archana, K.; Zuyie, R. Probiotic supplementation in the diet of rabbits—A Review. *Livest. Res. Int.* **2016**, *4*, 1–10.
84. Simon, E.; Călinoiu, L.F.; Mitrea, L.; Vodnar, D.C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* **2021**, *13*, 2112. [[CrossRef](#)]
85. Thill, P.; Legrain, A.; Salle, V.; Smail, A.; Duhaut, P.; Schmidt, J. Valeur diagnostique du rapport neutrophiles/lymphocytes devant une fièvre et/ou un syndrome inflammatoire en médecine interne. *Médecine Mal. Infect.* **2019**, *49*, S67. [[CrossRef](#)]
86. Gidenne, T.; Garreau, H.; Drouilhet, L.; Aubert, C.; Maertens, L. Improving feed efficiency in rabbit production, a review on nutritional, technico-economical, genetic and environmental aspects. *Anim. Feed Sci. Technol.* **2017**, *225*, 109–122. [[CrossRef](#)]
87. Feki, S.; Baselga, M.; Blas, E.; Cervera, C.; Gómez, E.A. Comparison of growth and feed efficiency among rabbit lines selected for different objectives. *Livest. Prod. Sci.* **1996**, *45*, 87–92. [[CrossRef](#)]
88. Bovera, F.; Lestingi, A.; Iannaccone, F.; Tateo, A.; Nizza, A. Use of dietary mannanoligosaccharides during rabbit fattening period: Effects on growth performance, feed nutrient digestibility, carcass traits, and meat quality. *J. Anim. Sci.* **2012**, *90*, 3858–3866. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Abdel-Wareth, A.A.A.; Elkhateeb, F.S.O.; Ismail, Z.S.H.; Ghazalah, A.A.; Lohakare, J. Combined effects of fenugreek seeds and probiotics on growth performance, nutrient digestibility, carcass criteria, and serum hormones in growing rabbits. *Livest. Sci.* **2021**, *251*, 104616. [[CrossRef](#)]
90. Elghandour, M.M.Y.; Tan, Z.L.; Abu Hafsa, S.H.; Adegbeye, M.J.; Greiner, R.; Ugbogu, E.A.; Cedillo Monroy, J.; Salem, A.Z.M. Saccharomyces cerevisiae as a probiotic feed additive to non and pseudo-ruminant feeding: A review. *J. Appl. Microbiol.* **2020**, *128*, 658–674. [[CrossRef](#)]
91. Alayande, K.A.; Aiyegoro, O.A.; Ateba, C.N. Probiotics in Animal Husbandry: Applicability and Associated Risk Factors. *Sustainability* **2020**, *12*, 1087. [[CrossRef](#)]
92. Bassiony, S.S.; Al-Sagheer, A.A.; El-Kholy, M.S.; Elwakeel, E.A.; Helal, A.A.; Alagawany, M. Evaluation of Enterococcus faecium NCIMB 11181 and Clostridium butyricum probiotic supplements in post-weaning rabbits reared under thermal stress conditions. *Ital. J. Anim. Sci.* **2021**, *20*, 1232–1243. [[CrossRef](#)]
93. Rotolo, L.; Gai, F.; Peiretti, P.G.; Ortoffi, M.; Zoccarato, I.; Gasco, L. Live yeast (*Saccharomyces cerevisiae* var. boulandii) supplementation in fattening rabbit diet: Effect on productive performance and meat quality. *Livest. Sci.* **2014**, *162*, 178–184. [[CrossRef](#)]
94. Gippert, T.; Virag, G.; Nagy, I. Lacto-Sacc in rabbit nutrition. *J. Appl. Rabbit Res.* **1992**, *15*, 1101.
95. Surdzhijska, S.; Ganev, G.; Stoilov, I.; Vladimirova, L.; Tankov, D. Effect of additive of probiotic Lactina to combined forages on productivity of rabbits. *J. Anim. Sci.* **2004**, *42*, 13–16.

96. Amber, K.; Yakout, H.; Hamed Rawya, S. Effect of feeding diets containing yucca extract or probiotic on growth, digestibility, nitrogen balance and caecal microbial activity of growing New Zealand white rabbits. In Proceedings of the 8th World Rabbit Congress, Puebla, Mexico, 7–10 September 2004; pp. 7–10.
97. Amat, C.; Planas, J.; Moreto, M. Kinetics of hexose uptake by the small and large intestine of the chicken. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **1996**, *271*, R1085–R1089. [[CrossRef](#)]
98. Yalçın, S.; Onbasilar, E.; Onbasilar, I. Effect of sex on carcass and meat characteristics of New Zealand White rabbits aged 11 weeks. *Asian Australas. J. Anim. Sci.* **2006**, *19*, 1212–1216. [[CrossRef](#)]
99. Trocino, A.; Xiccato, G.; Queaque, P.; Sartori, A. Effect of transport duration and sex on carcass and meat quality of growing rabbits. In Proceedings of the 2nd Rabbit Congress of the America, Habana, Cuba, 19–22 June 2002; pp. 232–235.
100. Jung, S.-P.; Lee, K.-M.; Kang, J.-H.; Yun, S.-I.; Park, H.-O.; Moon, Y.; Kim, J.-Y. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: A randomized, double-blind clinical trial. *Korean J. Fam. Med.* **2013**, *34*, 80. [[CrossRef](#)]
101. Vallianou, N.; Stratigou, T.; Christodoulatos, G.S.; Tsigalou, C.; Dalamaga, M. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr. Obes. Rep.* **2020**, *9*, 179–192. [[CrossRef](#)]

RESUMES

RÉSUMÉ

Ces dernières années, l'idée de moduler le microbiote intestinal par les probiotiques afin de répondre aux objectifs en élevage, ou de prévenir certains désordres métaboliques comme le diabète de type 2 et le syndrome métabolique, s'est développée.

L'objectif de cette étude consiste à évaluer l'influence de trois souches probiotiques *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, sur les valeurs de quelques paramètres biochimiques, ioniques, hématologiques et zootechniques chez des lapins sains, ainsi que quelques paramètres biochimiques et morphométriques chez des lapins malades ayant subi une induction d'un diabète de type 2 et d'un syndrome métabolique, après une consommation de 24 semaines, d'un régime diabétogénique riche en saccharose et en lipides.

La première expérimentation a duré 60 jours et a été réalisée sur 40 lapins sains de la lignée ITEL2006, divisés en quatre groupes dont le témoin (T), le groupe BA, ayant reçu *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, le groupe LR, ayant reçu *Lactobacillus rhamnosus* GG et le groupe SB, ayant reçu *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Les lapins des 3 groupes ont reçu les probiotiques pendant 30 jours et ensuite ces derniers ont été arrêtés pendant les 30 derniers jours de l'expérimentation. Dans la deuxième expérimentation, 48 lapins de la même lignée dont 24 issus de la première expérimentation et 24 nouveaux lapins, ont été répartis en 8 lots, témoin sain (TS), témoin malade (TM), Groupe 1 (BAM, LRM, SBM), lots traités par les trois probiotiques précités, à partir de 5 semaines d'âge et Groupe 2 (BAM+, LRM+, SBM+), lots traités par les trois probiotiques précités à partir de 13 semaines d'âge.

Les résultats ont permis de constater modification bénéfique de la plupart des paramètres étudiés dont une diminution de la glycémie à jeun ($P < 0,001$), du cholestérol total ($P < 0,01$), des triglycérides ($P < 0,05$), du sodium ($P < 0,01$) et une augmentation des taux plasmatiques des paramètres protéiques ($P < 0,001$), du fer ($P < 0,001$), du calcium et du potassium ($P < 0,05$). De plus, une augmentation significative de certains paramètres hématologiques des deux lignées (GR, Hb, GB, NEUT) ($P < 0,001$) a été enregistrée, principalement pendant la période d'arrêt du traitement (du 31^{ème} jour jusqu'au 60^{ème} jour). Il a été noté que le poids corporel a augmenté d'une manière significative, pour les trois groupes de lapins sains supplémentés. Les résultats de la deuxième expérimentation ont montré des altérations significatives ($P < 0,001$), dans la plupart des paramètres étudiés après 24 semaines d'induction du diabète et du syndrome métabolique, en particulier chez le TM. Par ailleurs, une diminution de la glycémie à jeun, de l'HGPO, de l'HbA1c, du CT, des TG et LDL ($P < 0,05$) et une augmentation de l'HDL, des PT et de l'ALB ($P < 0,05$) ont été enregistrées surtout chez les lapins du groupe 1, traités à partir de 5 semaines d'âge. Aussi, ces lots ont montré une amélioration significative de certains paramètres morphométriques, comme le poids corporel, la CA et l'IMC ($P < 0,05$).

Enfin, l'effet des probiotiques semblent être dépendant de la race, du sexe, du temps et de l'âge d'administration. Ainsi, des études approfondies sur l'effet d'autres souches et/ou d'un mélange de plusieurs souches utilisées avec des doses différentes, chez les animaux ou chez l'être humain en impliquant l'âge et le sexe et différentes races et/ou espèces sont recommandées. De plus, des analyses métagénomiques, seront nécessaires pour savoir comment et quand, intervenir pour répondre aux objectifs soit de l'élevage ou bien de la médecine.

Mots clés : Lapins, santé, probiotiques, diabète de type 2, syndrome métabolique, microbiote intestinal, Paramètres sanguins.

ABSTRACT

In recent years, the idea of modulating the intestinal microbiota with probiotics in order to meet breeding objectives, or to prevent certain metabolic disorders such as type 2 diabetes and metabolic syndrome, has been developed.

The objective of this study consists in evaluating the influence of three probiotic strains *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, on the values of some biochemical, ionic, hematological and zootechnical parameters in healthy rabbits, as well as some biochemical and morphometric parameters in diseased rabbits resulting from the induction of diabetes type 2 and metabolic syndrome, upon 24 weeks of consumption of a diabetogenic diet rich in sucrose and lipids.

The first experiment lasted 60 days and was carried out on 40 healthy rabbits from the ITEL2006 line, divided into four groups including the control (T), rabbits were fed diets supplemented in the BA group, with *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG in the LR group and *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 for the SB group. The rabbits of the 3 groups received the probiotics for 30 days and then the administration of probiotics were stopped for the last 30 days of the experiment. In the second experiment, 48 rabbits from the same line including 24 from the first experiment and 24 new rabbits, were divided into 8 batches, healthy control (TS), sick control (TM), Group1 (BAM, LRM, SBM); batches treated with the three aforementioned probiotics, from 5 weeks of age and Group 2 (BAM+, LRM+, SBM+); batches treated with the three above-mentioned probiotics from 13 weeks of age.

The results showed a beneficial modifications in most of the parameters studied, including a decrease in fasting blood sugar ($P<0.001$), total cholesterol ($P<0.01$), triglycerides ($P<0.05$), sodium ($P<0.01$) and increased plasma levels of protein parameters ($P<0.001$), iron ($P<0.001$), calcium and potassium ($P<0.05$). In addition, a significant increase in some hematological parameters of the two lines (GR, Hb, GB, NEUT) ($P<0.001$), was recorded mainly during the treatment discontinuation period (from day 31 to day 60). Similarly, body weight increased significantly for the three groups of healthy rabbits supplemented by probiotics.

On the other hand, the results of the second experiment showed significant alterations ($P<0.001$), in most of the parameters studied after 24 weeks of induction of diabetes and metabolic syndrome, in particular in TM. In addition, a decrease in fasting blood glucose, OGTT, HbA1c, CT, TG and LDL ($P<0.05$) and an increase in HDL, PT and ALB ($P<0.05$) were recorded especially in group 1 of rabbits treated from 5 weeks of age. Also, these batches showed a significant improvement in certain morphometric parameters, such as body weight, CA and BMI ($P<0.05$). Finally, the effect of probiotics seems to be dependent on race, sex, time and age of administration. In-depth studies on the effect of other strains or/and a mixture of several strains used with different doses, in animals or in humans involving age and sex and different races and/or species, are to be considered. In addition, metagenomic analyzes will be necessary to know how and when to intervene to meet the objectives of either breeding or medicine.

Keywords: Rabbits, health, probiotics, type 2 diabetes, metabolic syndrome, intestinal microbiota, blood parameters.

الملخص:

في السنوات الأخيرة ، تطورت فكرة تعديل الجراثيم المعوية بالمعززات الحيوية من أجل تحسين إنتاج الحيوانات، أو لمنع بعض الاضطرابات الأيضية مثل مرض السكري من النوع 2 ومتلازمة التمثيل الغذائي.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير ثلاث سلالات من المعززات الحيوية *Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis* BB-12 ، *Lactobacillus rhamnosus* GG و *Saccharomyces boulardii* CNCM I-74 ، على قيم بعض المعايير البيوكيميائية والأيونية والدموية والزوتفنية لدى الأرانب السليمة، وكذلك بعض المعايير البيوكيميائية والمورفومترية لدى الأرانب المريضة بعد أن خضعت لتحريض مرض السكري من النوع 2 ومتلازمة التمثيل الغذائي بإتباع نظام غذائي محرض لمرض السكري غني بالسكر والدهون لمدة 24 أسبوعًا.

استغرقت التجربة الأولى 60 يومًا وأجريت على 40 أرنبًا سليماً من نوع ITELV 2006 ، مقسمة إلى أربع مجموعات متمثلة في: المجموعة الشاهدة (T) ، المجموعة (BA) التي عولجت بـ *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB-12 ، المجموعة (LR) التي عولجت بـ *Lactobacillus rhamnosus* GG ومجموعة (SB) المعالجة بـ *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. تلقت أرانب المجموعات الثلاث معززات حيوية لمدة 30 يومًا، ثم توقفت المعالجة لمدة 30 يومًا أخرى. أما التجربة الثانية فقد شملت 48 أرنبًا من نفس النوع منها 24 من التجربة الأولى و 24 أرنبًا جديدًا ، تم تقسيمها إلى 8 دفعات: الشاهد السليم (TS) ، الشاهد المريض (TM) ، المجموعة 1 (BAM ، LRM ، SBM) التي تضم ثلاث دفعات معالجة بثلاث سلالات من المعززات الحيوية المذكورة سابقا ابتداء من عمر 5 أسابيع والمجموعة 2 (BAM + ، LRM + ، SBM +) ، والتي تضمنت 3 دفعات عولجت بنفس سلالات المعززات الحيوية المذكورة سابقا ابتداء من الأسبوع 13.

أظهرت النتائج تحسناً في معظم المعايير المدروسة، بما في ذلك انخفاض في سكر الدم ($P<0.001$)، والكوليسترول الكلي ($P<0.01$)، الدهون الثلاثية ($P<0.05$) ، الصوديوم ($P<0.01$) ، زيادة مستويات المعايير البروتينية المدروسة ($P<0.001$) ، الحديد ($P<0.001$) ، الكالسيوم والبوتاسيوم ($P<0.05$). بالإضافة إلى ذلك، تم تسجيل زيادة معنوية في بعض المعايير الدموية: GR ، Hb ، NEUT ، GB ($P<0.001$) ، بشكل رئيسي خلال فترة التوقف عن العلاج (من اليوم الحادي والثلاثين حتى اليوم الستين). و في المقابل زاد وزن الجسم بشكل ملحوظ بالنسبة للمجموعات الثلاث من الأرانب السليمة المعالجة. من ناحية أخرى أظهرت نتائج التجربة الثانية تغيرات معنوية ($P<0.001$) في معظم المعايير التي تمت دراستها بعد 24 أسبوعًا من تحريض مرض السكري ومتلازمة التمثيل الغذائي لا سيما لدى (TM) ، كذلك تم تسجيل انخفاض في كل من: سكر الدم ، HGPO ، HbA1c ، CT ، TG و LDL ($P<0.05$) . وزيادة في HDL ، PT و ALB ($P<0.05$) خاصة لدى المجموعة 1 من الأرانب التي عولجت ابتداء من الأسبوع الخامس من عمرها. وأظهرت أيضا تحسناً ملحوظاً في بعض المقاييس المرفومترية، مثل وزن الجسم، BMI ، CA ($P<0.05$).

أخيراً، يمكن القول بأن تأثير المعززات الحيوية يعتمد على كل من: النوع، الجنس، العمر ومدة المعالجة. وبالتالي ، يوصى بإجراء دراسات معمقة حول تأثير سلالات أخرى و / أو خليط من عدة سلالات باستخدام جرعات مختلفة لدى الحيوانات أو البشر، أخذة بعين الاعتبار كل من العمر، الجنس، الأنواع والسلالات المختلفة . بالإضافة إلى ذلك ، ستكون التحليلات الميتاجينومية ضرورية لمعرفة كيف ومتى يتم التدخل لتحسين إنتاج الحيوانات أو لتحقيق أهداف طبية.

الكلمات المفتاحية: الأرانب ، الصحة ، البروبيوتيك ، السكري من النوع 2 ، متلازمة التمثيل الغذائي ، الجراثيم المعوية ، المعايير الدموية.